

**ERGEBNISSE
DER HYGIENE BAKTERIOLOGIE
IMMUNITÄTSFORSCHUNG UND
EXPERIMENTELLEN
THERAPIE**

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS
ÜBER DIE ERGEBNISSE DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT
WIESBADEN

VIERUNDZWANZIGSTER BAND

MIT 118 ABBILDUNGEN UND EINER TAFEL



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH
1941

Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Inhalt des 20. Bandes.

1937. IV und 411 Seiten. RM. 66.—

- | | |
|--|--|
| Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung. Von Dr. F. Schweinburg. | Körper-eigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin). Von Professor Dr. K. Zipt. |
| Chemie der Vitamine und Hormone. Von Dozent Dr. habil. H. Brockmann und Dr. K. Maier. | Namen- und Sachverzeichnis. |
| Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr. Von Dozent Dr. H. Heinlein. | Inhalt der Bände 1—20. |

Inhalt des 21. Bandes.

1938. IV und 528 Seiten. Mit 28 Abbildungen. RM. 78.—

- | | |
|---|--|
| Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene. Von Professor Dr. M. Lerche und Dr. H. Rievel. | Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt. Von Dr. W. Heine. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Typhus, Boden und Wasser. Von Professor Dr. H. Zeiss. (Mit 1 Abbildung.) | Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung. Von Professor Dr. W. Kollath. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845—1936). Von Dr. R. Radochla. (Mit 1 Abbildung.) | Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechsellvorgänge. Von Dr. F. Sander. |
| Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung. Von Professor Dr. H. A. Gins. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—21. |

Inhalt des 22. Bandes.

1939. IV und 406 Seiten. Mit 42 Abbildungen. RM. 64.—

- | | |
|---|---|
| Diphtherie-Schutzimpfung mit hochaktiven Impfstoffen. Von Professor Dr. R. Prigge. (Mit 13 Abbildungen.) | Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten Immunsera. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. (Mit 12 Abbildungen.) |
| Über bakterielle Absterbekurven. Von Dr. H. Schubert. (Mit 4 Abbildungen.) | Die Konservierung von Fleisch durch Einfrieren. Von Dr. E. Kallert. (Mit 2 Abbildungen.) |
| Über das Vorkommen von Influenzabacillen in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres. Von Professor Dr. J. Wätjen und Dr. Kl. Wasmuth. (Mit 11 Abbildungen.) | Wirksame Eiweißkörper und Peptide. Von Professor Dr. Dr. W. Dirscherl. |
| Über den neuesten Stand der Epidemiologie der Welschen Krankheit. Von Professor Dr. W. Blumenberg. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—22. |

Inhalt des 23. Bandes.

1940. IV und 354 Seiten. Mit 17 Abbildungen. RM. 58.—

- | | |
|---|--|
| Proteinsynthese und Wachstum. Von Professor Dr. P. Rondoni. (Mit 12 Abbildungen.) | Über die Grundlagen der modernen Goldtherapie. Von Dr. R. Fleischmann.) |
| Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von Professor Dr. Mühlens. Von Dr. R. Schütt. | Malaria. (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.) Von Cl. Schilling. (Mit 1 Abbildung.) |
| Die Bakteriophagentherapie. Von Professor Dr. K. L. Pesch und Dr. F. Raentsch. (Mit 4 Abbildungen.) | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—23. |

Inhalt des 24. Bandes.

- | | |
|--|--|
| Die endotheliale Phase der Malaria-Parasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung. Von Professor Dr. W. Kikuth und Dr. Lilly Mudrow. (Mit 20 Abbildungen.) | Über Bakterienfiltration. Von Dr. H. Knöll. (Mit 35 Abbildungen.) |
| Die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie. Von Dr. H. von Schelling. (Mit 2 Abbildungen und 1 Tafel.) | Die Chemotherapie der Kokkenkrankungen mit Sulfonamiden. Von Dr. J. Kimmig. (Mit 34 Abbildungen.) Vorwort von Professor Dr. Vonkennel. |
| Die allgemeine ärztliche Organisation in Italienisch-Ostafrika. Von Professor Dr. I. Jacono. | Der Reynalssche Diffusionsfaktor. Von Professor Dr. H. Schmidt. |
| Das Schlamm- oder Feldfieber. Von Professor Dr. J. Kathe. (Mit 27 Abbildungen.) | Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. Von Professor Dr. M. Seelemann. |
| Immunologische Eigenschaften der Schlangengifte. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1— |

**ERGEBNISSE
DER HYGIENE BAKTERIOLOGIE
IMMUNITÄTSFORSCHUNG UND
EXPERIMENTELLEN
THERAPIE**

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS
ÜBER DIE ERGEBNISSE DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT
WIESBADEN

VIERUNDZWANZIGSTER BAND

MIT 118 ABBILDUNGEN UND EINER TAFEL



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH

1941

Additional material to this book can be downloaded from <http://extras.springer.com>.

ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.

COPYRIGHT 1941 BY SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG
URSPRÜNGLICH ERSCHIENEN BEI JULIUS SPRINGER IN BERLIN 1941.

ISBN 978-3-662-32198-0 ISBN 978-3-662-33025-8 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-662-33025-8

Einführung.

Wiederum ist trotz des 2. Kriegsjahres in der deutschen Wissenschaft rüstig weitergearbeitet worden. Auch aus dem vorliegenden Bande der „*Ergebnisse*“ ist das ersichtlich:

Aus dem Chemotherapeutischen Institute der I.G. Farbenindustrie W.-Elberfeld sind die neuesten Anschauungen auf dem Gebiete der Malariaforschung für die fernerstehenden Fachgenossen beschrieben worden:

W. KIRUTH und L. MUDROW lieferten in ihrem Beitrage: „Die endotheliale Phase der Malariaparasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung“, eine Darstellung der Entwicklung, welche auf diesem Gebiete vor sich gegangen ist. Man sieht, daß nur bei Berücksichtigung der endothelialen Vermehrungsstadien der Malariaparasiten viele Probleme der Ätiologie, Pathologie, Klinik und Therapie der Malaria einer Lösung näher gebracht werden können.

Ein Fachmann auf mathematischem Gebiete, H. v. SCHELLING, hat die für die Biologen oft spröde und unverständliche Materie der neuzeitlichen statistischen Methodik in interessanter Weise bearbeitet und so dargestellt, daß der Chemiker und der Biologe die geistreiche Darlegung nicht nur mit Genuß lesen wird, sondern auch, wenn er für seine Arbeiten eine statistische Darstellung benötigt, praktischen Nutzen daraus ziehen kann.

In einem kurzen Artikel zeigt uns der Direktor des Instituts für Tropen- und subtropische Krankheiten IGINO JACONO, Neapel, daß die Zeit, in der bisher die Italiener in einem verhältnismäßig großen Gebiete Ostafrikas Herren waren, gut genutzt worden ist. Es wurde eine ärztliche Organisation geschaffen, die sich, wie der Autor an einigen Beispielen infektiöser Erkrankungen zeigt, dort gut bewährt hat. Möge bald, nach siegreicher Beendigung des Krieges, auf den gegebenen Grundlagen ein Weiterbau in diesen Gebieten erfolgen und für diese Länder von reichem Nutzen sein!

Mit deutscher Gründlichkeit hat I. KATHE, Breslau, die Abhandlung über das Schlamm- oder Feldfieber verfaßt. Seiner unermüdlichen Arbeit und der W. RIMPAUS verdanken wir ja hauptsächlich die Kenntnis dieser wichtigen Seuche.

Die Schlangengifte sind schon sehr früh interessante Objekte der Immunitätsforschung gewesen. Diese Studien führten zu wesentlichen Erkenntnissen, die im Laufe der Jahre nach theoretischer und praktischer Seite erweitert wurden. Es war deshalb nötig, die neuesten Errungenschaften auf diesem Gebiete wieder einmal darzustellen. D. v. KLOBUSITZKY, der viele Erfahrungen, insbesondere mit brasilianischen Vipern besitzt, hat sich dieser Mühe unterzogen.

Auch das für die Bakteriologie in theoretischer und praktischer Hinsicht so wichtige Gebiet der „Bakterienfiltration“ mußte wieder einmal neu zusammenfassend dargestellt werden. Ein sehr berufener Autor auf diesem

Gebiete ist H. KNÖLL, Jena, dem die reichen Mittel der Jenaer Glaswerke Schott u. Gen. zur Verfügung stehen.

In dankenswerter Weise hat H. SCHMIDT, Marburg, das von ihm aus der Weltliteratur gesammelte Material über den sog. REYNALSchen Diffusionsfaktor der Allgemeinheit der Fachgenossen zur Verfügung gestellt. Wenn unsere Kenntnisse über diese interessanten, wesentliche biologische Vorgänge regelnden Substanzen auch noch gering sind, so ist es doch sicher, daß weitere Studien in den nächsten Jahrzehnten das Bild abrunden und die Grundlagen erweitern werden.

Von aktuellstem Interesse sind bekanntlich die staunenswerten Erfolge der Chemotherapie bei Kokkenerkrankungen. J. KIMMIG von der Hautklinik Kiel beschreibt die neuesten Gesichtspunkte, die sich in der letzten Zeit als wesentlich herausgestellt haben. Anschließend hat M. SEELEMANN, Kiel, der Direktor des Instituts für Milchhygiene der Preußischen Versuchs- und Forschungsanstalt für Milchwirtschaft das wesentliche Gebiet der Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen in grundlegender Weise bearbeitet.

Diese beiden für die Beurteilung der Kokkeninfektionen wesentlichen Darstellungen beschließen den inhaltsreichen Band.

Wiesbaden, im Juni 1941.

Der Herausgeber.

Inhaltsverzeichnis.

| | Seite |
|---|-------|
| I. KIKUTH , Professor Dr. W. und Dr. Lilly MUDROW . Die endotheliale Phase der Malaria-Parasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung. (Mit 20 Abbildungen) | 1 |
| II. VON SCHELLING , Dr. H. Die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie. (Mit 2 Abbildungen und 1 Tafel) | 87 |
| III. JACONO , Professor Dr. I. Die allgemeine ärztliche Organisation in Italienisch-Ostafrika | 150 |
| IV. KATHE , Professor Dr. J. Das Schlamm- oder Feldfieber. (Mit 27 Abbildungen). | 159 |
| V. VON KLOBUSITZKY , Privatdozent Dr. D. Immunologische Eigenschaften der Schlangengifte | 226 |
| VI. KNÖLL , Dr. H. Über Bakterienfiltration. (Mit 35 Abbildungen) | 266 |
| VII. SCHMIDT , Professor Dr. H. Der REYNALSSche Diffusionsfaktor . | 365 |
| VIII. KIMMIG , Dr. J. Die Chemotherapie der Kokkenerkrankungen mit Sulfonamiden. (Mit 34 Abbildungen) | 396 |
| Vorwort von Professor Dr. VONKENNEL | 396 |
| IX. SEELEMANN , Professor Dr. M. Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen | 463 |
| | |
| Namenverzeichnis | 550 |
| Sachverzeichnis | 559 |
| Inhalt der Bände 1—24 | 568 |

I. Die endotheliale Phase der Malariaparasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung.

Von

WALTER KIKUTH und LILLY MUDROW-W.-Elberfeld.

(Aus dem Chemotherapeutischen Institut der I.G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft,
Werk W.-Elberfeld.)

Mit 20 Abbildungen.

Inhalt.

| | Seite |
|--|-------|
| Einleitung | 2 |
| Ungelöste Probleme auf verschiedenen Gebieten der Malariaforschung | 3 |
| Theoretische Lösungsmöglichkeiten | 4 |
| Die JAMESsche Sporozoitentheorie | 4 |
| Erinnerung an ältere Hypothesen | 4 |
| Theoretische und experimentelle Stützen für die Sporozoitentheorie | 7 |
| Die Auffindung exo-erythrocytärer Entwicklungsstadien der Vogelmalariaparasiten | 13 |
| Ältere Beobachtungen exo-erythrocytärer Schizogoniestadien | 15 |
| Befunde bei der menschlichen Malaria | 16 |
| Die Zugehörigkeit der pigmentlosen Schizogoniformen zu den Plasmodien | 19 |
| Vergebliche Trennungsversuche der exo-erythrocytären (toxoplasmaähnlichen) von den erythrocytären Stadien | 22 |
| Die Uneinheitlichkeit der „Toxoplasmen“ | 26 |
| Morphologie der E.-Stadien | 31 |
| Häufigkeit der E.-Stadien und Vorkommen in den einzelnen Organen | 35 |
| <i>P. elongatum</i> | 35 |
| <i>P. gallinaceum</i> | 36 |
| <i>P. cathemerium</i> | 38 |
| <i>P. circumflexum</i> | 40 |
| <i>P. relictum</i> | 40 |
| Die Wirtszellen der E.-Stadien | 42 |
| Die Stellung der E.-Stadien im Entwicklungszyklus der Plasmodien | 44 |
| Die Beziehungen zu den Sporozoiten | 44 |
| Neue Vorstellungen über die Sporozitenentwicklung | 49 |
| Die MISSIROLISCHE Sporozoitentheorie | 51 |
| Die Beziehungen zwischen E.-Stadien und Erythrocytenformen | 56 |
| Der Entwicklungszyklus der Plasmodien im Wirbeltier | 63 |
| Pathogenität der E.-Stadien | 65 |
| Bedingungen der E.-Stadienentwicklung | 67 |
| Beeinflußbarkeit der E.-Stadieninfektion | 70 |
| Versuche einer Entwicklungsförderung | 70 |
| Hemmungsversuche. Sero- und Chemotherapie | 71 |
| E.-Stadien und Immunität | 75 |
| Bedeutung der E.-Stadien in entwicklungsgeschichtlicher Hinsicht | 76 |
| Auswirkungen der neuen Erkenntnisse auf die menschliche Malariaforschung | 78 |
| Literatur | 81 |

Einleitung.

Die Ergänzungen und teilweise Umgestaltung, die unser Bild von dem Entwicklungszyklus der Malaria Parasiten in den letzten Jahren insbesondere auf Grund von Untersuchungen an der Vogel malaria erfahren hat, rechtfertigen wohl eine zusammenfassende Darstellung der neuen Ergebnisse und Anschauungen, wenn auch die Forschung noch im Fluß ist und Einzelheiten in ihrer Bedeutung noch umstritten sind.

Unser bisheriges Wissen, das in den zoologischen, parasitologischen und tropenmedizinischen Lehrbüchern seinen Niederschlag gefunden hat, ist, nach der Entdeckung des Malariaerregers durch LAVERAN (1880), auf den grundlegenden Untersuchungen von GOLGI und MONTI, BASTIANELLI und BIGNAMI, CELLI und SANFELICE, von ROSS, GRASSI, SCHAUDINN u. a. aufgebaut. Der Entwicklungsablauf der Plasmodien in Wirbeltier und Überträger stellt sich danach in aller Kürze folgendermaßen dar: Durch den Stich der infizierten Mücke gelangen die Sporozoiten oder Sichelkeime in den Wirbeltierorganismus, wo sie unmittelbar in die Erythrocyten eindringen und sich in Ringformen umwandeln. Auf Kosten der roten Blutkörperchen wachsen sie unter Pigmentbildung heran. Nach mehrfacher Kernteilung erfolgt bei Erreichung einer bestimmten Größe unter Zerstörung der Blutzelle und Hinterlassung eines pigmenthaltigen Restkörpers der Zerfall in eine für die verschiedenen Arten im Durchschnitt charakteristische Anzahl von Merozoiten, die nun in neuen roten Blutkörperchen ihren ungeschlechtlichen Vermehrungsprozeß fortsetzen. Außer diesen Formen der schizogonischen Vermehrung (Agamogonie), in denen wir die Ursache aller Krankheitserscheinungen vor uns haben, treten ebenfalls in den roten Blutkörperchen nach einer gewissen Zeit Geschlechtsformen auf, die für den höheren Organismus belanglos sind, aber die Weiterentwicklung der Plasmodien in dem übertragenden Insekt gewährleisten. Nach der im Mückenmagen stattfindenden Befruchtung vollzieht sich in bzw. an der Magenwand des Überträgers die durch den Geschlechtsakt eingeleitete sporogonische Vermehrung (Gamogonie), die innerhalb einer Cyste nach mehreren Teilungsschritten schließlich zur Bildung einer sehr großen Anzahl schmaler, langgestreckter, einkerniger Keime, der Sporozoiten, führt. Durch Platzen der Cystenwand gelangen die Sporozoiten in die Leibeshöhle der Mücke und von hier aus wandern sie, wahrscheinlich chemotaktisch angezogen, in die Speicheldrüsen, um bei einem erneuten Saugakt ihres wirbellosen Wirtes wieder in den Körper eines Wirbeltieres überzugehen.

Der Zeugungskreis der Malaria plasmodien umfaßt also nach der bisherigen Anschauung zwei in verschiedenen Wirten sich abspielende Phasen, eine ungeschlechtliche, monogonische Generationenfolge in einem höheren, meist warmblütigen Organismus, und eine aus der Vereinigung zweier Sexualzellen hervorgehende geschlechtliche, amphigonische Generation in einem blutsaugenden Zwischenwirt, der Mücke. Am Ende der monogonischen Entwicklung steht die Ausbildung der Gametocyten, die sich im Wirbeltierorganismus nicht weiterentwickeln können, während auf der anderen Seite die Sporozoiten den Abschluß der amphigonischen Phase bedeuten und das für den Wirbeltierwirt infektiöse Stadium darstellen. Durch ihr unmittelbares Eindringen in die roten Blutkörperchen geben sie wiederum Anlaß zu dem ungeschlechtlichen, schizogonischen Zyklus.

Die auf dem geschilderten parasitologischen Geschehen beruhende menschliche und tierische Erkrankung, die Malaria, erscheint demnach ausschließlich als eine Infektion des Blutes und die dabei beobachtbaren Reaktionen von seiten des reticuloendothelialen Systems scheinen lediglich den Charakter sekundärer Erscheinungen zu besitzen.

Ungelöste Probleme auf verschiedenen Gebieten der Malariaforschung.

War es vor 50—60 Jahren die Klinik, von deren Seite aus der Anstoß zur Erforschung des dem Krankheitsbild der Malaria zugrunde liegenden Geschehens kam und welche damit die Aufklärung der Malariaätiologie, der Beziehungen zwischen Erreger und Wirt sowie der Übertragung und Verbreitung der Seuche brachte, so ging auch später wieder von klinischer Seite die Anregung aus zur Aufhellung noch bestehender Unklarheiten. Dies war auch verständlich, stieß doch gerade der Arzt bei seiner Tätigkeit immer wieder auf Erscheinungen, die sich mit der geltenden Auffassung nur schwer oder gar nicht vereinbaren ließen.

Zu diesen im Krankheitsbild der Malaria zu beobachtenden, schwer erklärbaren Tatsachen gehört das gelegentliche Vorkommen einer stark verlängerten Inkubation. Unter den im Schrifttum mitgeteilten Fällen einer monatelangen Latenz bis zum Ausbruch der Erkrankung befinden sich einige, bei denen zwischen den infizierenden Mückenstichen und dem Auftreten der ersten Fieberanfälle bzw. dem Erscheinen der Blutparasiten mehr als ein Jahr verstrichen war. Neben diesen immerhin eine Ausnahme darstellenden Fällen steht das regelmäßige Vorkommen langer Latenz bei der durch *P. vivax* hervorgerufenen sog. Frühjahrmalaria in Holland, Italien und anderen europäischen Ländern. Die Anfälle treten hierbei zu einer Zeit auf, zu der noch keine infizierten Anophelen vorhanden sind, und müssen daher, soweit es sich nicht um Rezidive handelt, mit Notwendigkeit auf eine im Spätsommer oder im Herbst des Vorjahres stattgehabte Infektion zurückgeführt werden.

Dieser unter natürlichen Bedingungen vorkommenden verzögerten Inkubation sind diejenigen Fälle an die Seite zu stellen, wo durch eine sich über lange Zeit erstreckende medikamentöse Behandlung die Krankheitserscheinungen künstlich hintangehalten werden. Nach dem Absetzen der Medikamente kommt es vielfach zu einem plötzlichen Aufflammen der Malaria. Weiterhin erschien die Tatsache auffällig, daß die klinisch zuweilen so schwer verlaufende Blutimpfmalaria der Paralytiker therapeutisch ungleich leichter zu beeinflussen ist als die durch Mücken hervorgerufene natürliche, stark zu Rezidiven neigende Tertiana.

Aber auch die Rückfälle selbst, insbesondere die Spät rückfälle, die nach einer 8 Monate und länger währenden Latenz wieder in Erscheinung treten, ließen sich durch die Annahme des Überdauerns der Blutparasiten in den Capillaren der inneren Organe, namentlich der Milz und des Knochenmarks, nur unbefriedigend erklären, nachdem auch die Vermutung von der regressiven Entwicklung der Makrogameten zu Schizonten als unzutreffend hatte aufgegeben werden müssen.

Eindrucksvoller noch als alle die genannten Tatsachen wies aber das Versagen des Chinins und aller synthetischen Malariamittel, des Plasmochin, Atebrin und letztthin auch des Certuna, als Vorbeugungsmittel auf das Bestehen eines

ungelösten Problems in der Malariaforschung hin. Diese Mittel, durch die eine vollentwickelte Malaria im allgemeinen rasch geheilt werden konnte, vermochten eine Neuerkrankung nämlich nicht vollkommen zu verhindern, wenn es auch gelang, während der Dauer ihrer Verabreichung die klinischen Erscheinungen zu unterdrücken. Diese sog. „klinische Prophylaxe“ — in Wirklichkeit eine permanente Therapie — war also erfolgreich, während die gleichen Heilmittel bei nur kurz dauernder Anwendung in den ersten Tagen nach der Infektion gänzlich unwirksam blieben.

Diese Erfolglosigkeit jeglicher kausalen Prophylaxe mit den bis dahin bekannten Chemotherapeutica war es insbesondere, die Veranlassung gab, sich mit dem Schicksal der Sporozoiten etwas näher zu befassen, das man bisher, auf die Autorität SCHAUDINNs bauend, der die unmittelbare Umwandlung der Sichelkeime in die Ringformen der roten Blutkörperchen auf Grund eigener Beobachtung beschrieb, als geklärt angesehen hatte.

Theoretische Lösungsmöglichkeiten.

Die JAMESsche Sporozoitentheorie. Unter den für das Versagen der medikamentösen Vorbeugung angeführten theoretischen Begründungen erwies sich vor allem die von JAMES (1931) ausgesprochene Vermutung von der Entwicklung eines Teiles der Sporozoiten in Zellen des Bindegewebes oder in Capillarwandzellen für die weitere Forschung als fruchtbar. Mit den Sporozoiten gelangt, wie JAMES ausführte, eine Form des Parasiten in den Körper des Wirbeltieres, die in dem wirbellosen Überträger an das Leben innerhalb von Gewebszellen angepaßt und damit von Hämoglobinnahrung unabhängig war. Also wird diesen Stadien des Malariaerregers, so folgerte JAMES weiter, zunächst vermutlich auch die Anpassung an die Gewebszellen des neuen Wirtes leichter sein als eine Umstellung auf die hämoglobinhaltigen Erythrocyten. Falls sie nicht schon früher in den Blutstrom übergehen, können sich die Parasiten an ihrem Aufenthaltsort im Innern der Organe, der sie vor der Wirkung der Medikamente schützt, so lange halten, bis ihre Wirtszellen nach etwa 8—10 Monaten der Vernichtung anheim fallen. Dann gelangen auch diese letzten Sporozoitenabkömmlinge in die roten Blutkörperchen.

Diese Hypothese, die später von H. RUGE als *JAMESsche Sporozoitentheorie* bezeichnet wurde, war also geeignet, nicht nur die Wirkungslosigkeit der kausalen Prophylaxe, sondern auch das Auftreten von Spätrezidiven zu erklären. Jedoch machte sie, worauf RUGE bereits hinweist, nur jene späten Rückfälle verständlich, die sich innerhalb eines Jahres ereignen, nicht dagegen die anderen, nicht zu seltenen Fälle, die auch nach dieser Frist noch aufzutreten pflegen. Um auch diese einer Erklärung zugänglich zu machen, müßte man entweder annehmen, daß die bisherigen Ansichten über die durchschnittliche, auf weniger als ein Jahr berechnete Lebensdauer einer Gewebszelle nicht zutreffen, oder zu der Annahme greifen, daß auch die Merozoiten aus den roten Blutkörperchen wieder in Gewebszellen übergehen können, oder aber letzten Endes eine Vermehrung der Parasiten unter dem Befall stets neuer Gewebszellen voraussetzen.

Erinnerung an ältere Hypothesen. Nach dem Bekanntwerden der JAMESschen Hypothese und ihrer Diskussion im Malariaschrifttum meldeten sich italienische Stimmen (CORRADETTI, MISSIROLI, GIOVANNOLA u. a.), die in ihr

nur das Wiederaufleben von Vorstellungen und Vermutungen älterer italienischer Autoren und die Verknüpfung von Gedankengängen insbesondere von GRASSI und GOLGI sahen, so daß ihrer Ansicht nach dieser Hypothese mit größerem Recht der Name GRASSI-GOLGISCHE Hypothese zuerkannt werden müßte. Wenn man daraufhin die betreffenden Stellen in den Werken der genannten Forscher durchliest, ist man in der Tat erstaunt, zu sehen, wie weitgehend die dort geäußerten Anschauungen mit der Auffassung von JAMES übereinstimmen und wie „aktuell“ sie sind. Mehr Bewunderung erregt jedoch noch die Tatsache, welche Bestätigung sie zum großen Teil durch neuere Forschungsergebnisse bereits gefunden haben, was wir im einzelnen allerdings erst in späteren Abschnitten belegen können.

GRASSI äußerte bereits 1900 die Vermutung, daß außer dem monogonischen Zyklus in den roten Blutkörperchen noch eine weitere, zwischenphasische Entwicklung der Malariaparasiten im Körper des Wirbeltieres abliefe, die auf das Eindringen der Sporozoiten folgen sollte. Dieses, die Zeit der Inkubation ausfüllende Zwischenstadium der Sporozoitenentwicklung sah er begründet in der seiner Ansicht nach von den Kernen der Merozoiten abweichenden Kernstruktur der Sichelkeime, ohne seinen Gedanken in diesem Zusammenhang jedoch näher auszuführen. An einer früheren Stelle hatte er den Sporozoitenkern nach ROMANOWSKY-Färbung als aus zwei, drei, vier usw. Chromatinkörperchen bestehend beschrieben; nur in Ausnahmefällen habe er einen scheinbar mit einem einzigen Chromatinkörperchen ausgerüsteten Kern wahrgenommen.

Bei der schematischen Darstellung des Zeugungskreises der Malariaparasiten auf Tafel 5 seines Werkes über die Malaria sehen wir diese hypothetischen Zwischenformen in Fig. 2 auch veranschaulicht. Es handelt sich um drei mit einem Fragezeichen versehene, freiliegende Gebilde, die den aus der Schizogonie im Blutkörperchen hervorgegangenen Merozoiten gleichen, nur daß kein Pigmenthäufchen vorhanden ist. Weitere Erläuterungen über dieses Stadium fehlen, und auch in späteren Arbeiten soll GRASSI auf seine Vermutung nicht mehr zurückgekommen sein, möglicherweise unter dem Eindruck der von SCHAUDINN gegebenen Schilderung des direkten Befalls der roten Blutkörperchen durch die Sporozoiten. Von anderer Seite ist seine Zwischenformtheorie jedenfalls gänzlich unbeachtet geblieben. — An die von GRASSI allem Anschein nach mit dem Hinweis auf die Kernstruktur der Sporozoiten angedeutete Möglichkeit einer Teilung der Sichelkeime hat, wie wir sehen werden, später jedoch MISSIROLI wieder angeknüpft (s. S. 52).

Anderer Art sind die Beobachtungen, die GOLGI in seinen klassischen Untersuchungen über das römische Sommer-Herbst-Malariafieber niedergelegt hat. Auf Grund zahlreicher Befunde drängte sich ihm der Gedanke auf, daß die in Leukocyten und in festsitzenden Phagoocyten der inneren Organe befindlichen Plasmodien der Vernichtung entgehen und sich dort sogar weiterentwickeln und vermehren könnten. Gleichzeitig vermutete er, daß dieser von ihrem sonstigen Verhalten abweichende Sitz zugleich einen wirksamen Schutz vor dem Einfluß des Chinins sowie eine Erklärung für die Rezidive bedeuten könnte.

Wir führen einige Abschnitte aus GOLGI'S Arbeit in sinngetreuer Übersetzung an, um das Problem zu kennzeichnen und gleichzeitig einen Begriff von der außerordentlichen Beobachtungsgabe dieses Forschers zu geben und der Folgerichtigkeit, mit der er seine Schlüsse aus dem Beobachteten zog.

„Was den vorstehenden Punkt betrifft, . . . habe ich schon von vornherein angenommen, daß außer den Verschiedenheiten im anatomischen Sitz der Parasiten auch noch Unterschiede vorhanden sein können, die sich ‚aus den örtlichen, vielleicht auch aus den histologischen Bedingungen, unter denen der Parasit zu leben gezwungen ist‘, ergeben. Mit diesen Worten möchte ich auf eine mögliche *intracelluläre Entwicklung der Malariaparasiten* (Entwicklung in Leukocyten oder in Gewebs-elementen) hinweisen sowie auf den besonderen Schutz, den sie an dieser verborgenen Stelle genießen können.“ . . .

„Die Einschließung der Malariaparasiten in die weißen Blutkörperchen wird von uns im allgemeinen als Phagocytose bezeichnet, und zwar in dem Sinne eines Zerstörungsprozesses, bei dem die letzteren die ersteren unschädlich machen. Wir sind auch gewohnt, die sich an den Parasiten allmählich abspielenden Veränderungen auf die auflösende Wirkung des Protoplasmas der weißen Blutkörperchen zurückzuführen, und sehen in diesem phagocytären Vorgang einen der Faktoren, die häufig spontan eine Milderung oder ein Erlöschen der Malariainfektion bewirken.

Wenn man nun alles dies in der Mehrzahl der Fälle als richtig annehmen kann vor allem dort, wo der pathogene Prozeß seinen Hauptsitz im Blutkreislauf hat (beim klassischen Tertiana- und Quartanafieber mit ihren Kombinationen), so bedeutet das doch nicht, daß der *Vorgang sich immer und mit absoluter Sicherheit in dem gleichen zerstörenden Sinne vollziehen muß*¹. Es ist vielmehr sehr wahrscheinlich, daß ähnlich wie es von pathogenen Mikroorganismen anderer Art angenommen wird, auch die von den weißen Blutkörperchen umschlossenen Malariaparasiten, anstatt einem Zerstörungsprozeß zu unterliegen, *unter gewissen Umständen weiterleben können, sich entwickeln, vermehren und sogar das Übergewicht gewinnen über diejenigen Elemente, von denen sie einverleibt wurden*¹. Diese Annahme wird durch eine Reihe von Befunden gestützt . . . Die Befunde sind, wie bereits erwähnt, sowohl anatomisch-pathologischer als auch klinischer Art.

Im ersten Falle handelt es sich darum, daß verschiedene innere Organe, vor allem Knochenmark und Milz, eine mehr oder weniger große, manchmal sogar enorme Anzahl von Zellen aufweisen, welche die Malariaparasiten in den verschiedensten Phasen ihrer Entwicklung von den kleinen intracellulären Häma-möben bis zu fortgeschrittenen Entwicklungsstadien, darunter auch Teilungsformen, enthalten. Die eingeschlossenen Parasiten sind bisweilen in solch großer Menge vorhanden, daß man den Eindruck wahrer Cysten erhält. Wenn auch die darin enthaltenen Parasiten bisweilen tatsächlich die Anzeichen einer Degeneration erkennen lassen, so sind sie doch sehr häufig, im Gegensatz dazu, aufs beste erhalten und, obwohl sie verschiedenen Phasen angehören, spricht ihr Aussehen für eine fortschreitende Entwicklung.

Von im wesentlichen gleicher Art und gleichem Charakter sind die von mir als klinische bezeichneten Befunde, welche sich aus der Prüfung des Materials ergeben, das ich durch planmäßige Probepunktionen der Milz erhalten habe.“

„Wenn wir nun alle diese Umstände und vor allem auch die Tatsache in Betracht ziehen, daß sich innerhalb der phagocytären Zellen alle Phasen der Parasiten befinden können, wenn wir weiterhin bedenken, daß die eingeschlossenen Parasiten aller Stadien meistens das Gepräge von *aktiven Formen und von fortschreitender Entwicklung*¹ besitzen, anstatt Merkmale einer Degeneration zu bieten, dann scheint gewiß der Gedanke nicht unbegründet, daß die in den Knochenmarks- oder Milzzellen enthaltenen Parasiten des Sommer-Herbstfiebers in diesen Zellen die für ihre Erhaltung und ihre weitere Entwicklung notwendigen Bedingungen vorfinden und auf diese Weise einen intracellulären Zyklus durchlaufen.“ . . .

„Es ist z. B. meine Ansicht, daß die Malariaparasiten unter diesen Lebensbedingungen den Vorteil eines einzigartigen Schutzes gegen die Wirkungen von antiparasitären Medikamenten genießen¹. Aus dieser Tatsache würde sich als natürliche Folge einerseits eine *befriedigende Erklärung der häufigen Wirkungslosigkeit des Chinins*¹ ergeben, selbst wenn es, wie beim Sommer-Herbstfieber üblich, in den höchsten Dosen verabreicht wird, andererseits ließe sich auch die *Neigung zum Rezidivieren*¹ erklären, die dieses Fieber trotz allem so häufig zeigt.“ . . .

Aus dem Dargelegten ergibt sich allerdings eindeutig, daß die in der JAMES-schen Hypothese enthaltenen Gedanken Jahrzehnte vorher bereits in ähnlicher Form von GRASSI und GOLGI geäußert worden sind, daß sogar GOLGI-

¹ Von uns kursiv bezeichnet.

Anschauung von einem Entwicklungszyklus innerhalb von Gewebszellen nicht nur, wie bei JAMES, einer bloßen Vermutung entsprang, sondern sich auf tatsächliche Beobachtungen stützen konnte. Dennoch waren die Ansichten der beiden großen italienischen Forscher in Vergessenheit geraten, und erst die neue und zusammenfassende Formulierung durch JAMES in seiner Sporozitentheorie hat, wie VERNEY betont, wieder die Aufmerksamkeit der Malariologen auf diese noch offenen Fragen der Malariaforschung gelenkt, so daß sein Verdienst in dieser Richtung nicht bestritten werden kann.

Theoretische und experimentelle Stützen für die Sporozitentheorie.

Für die Auffassung, daß die Sporoziten vor dem Befall der roten Blutkörperchen zunächst aktiv oder durch Phagozytose in Gewebszellen, die später meist als Zellen des Reticuloendothels bezeichnet wurden, gelangen, können die verschiedensten Gründe geltend gemacht werden. Rein theoretischer Art ist derjenige, der eine Aufnahme der Sporoziten durch bewegliche oder fest-sitzende Phagozyten, in denen sie dann ihre Entwicklung durchlaufen, allein ihrer Fremdkörnernatur wegen für wahrscheinlich hält. Daß JAMES sie für anpassungsfähiger an die Gewebszellen als an die roten Blutkörperchen des Wirbeltierwirtes hält, weil sie auch in der Mücke nichthämoglobin-haltige Gewebszellen bewohnten, wurde bereits erwähnt. Die gleiche Meinung wird auch von RAFFAELE vertreten.

In entwicklungsgeschichtlicher Hinsicht ließe sich für die Annahme eines Unterschlupfes der Malariasporoziten zunächst in Gewebszellen eine Stütze finden in dem Verhalten mancher blutbewohnender Coccidien, bei denen das für den Wirbeltierwirt infektiöse Stadium vielfach erst in Gewebs- bzw. Endothelzellen eindringt. Auch bei den Plasmodien systematisch nahestehenden Hämoproteidae, deren ganzer ungeschlechtlicher Zyklus sich noch in den inneren Organen abspielt, beginnt ja die Sporozitenentwicklung innerhalb einer Endothelzelle.

Außer diesen mehr oder weniger überzeugenden Begründungen und Analogieschlüssen läßt sich nun auch eine Anzahl von experimentellen Belegen erbringen, die gegen die Richtigkeit der traditionellen Anschauung von der unmittelbaren Umwandlung der Sporoziten in die Ringformen und für einen andersartigen Verlauf der Entwicklung sprechen. Wir führen zunächst eine Reihe solcher „negativer“, gegen den direkten Befall der roten Blutkörperchen durch die Sichelkeime gerichteter Beweise an.

Da sind als erste die vor und mehr noch nach SCHAUDINNS Veröffentlichung von einer ganzen Anzahl von Untersuchern gemachten, vielen vergeblichen Versuche zu nennen, sich von diesem Eindringen der Sporoziten in die roten Blutzellen teils mit eigenen Augen durch unmittelbare Beobachtung im Mikroskop zu überzeugen, teils es durch geeignete experimentelle Maßnahmen nachzuweisen oder den Vorgang rückschauend zu erschließen.

SCHAUDINN selbst hatte sich wiederholt bemüht, das Verhalten der Sichelkeime gegenüber den Erythrocyten klarzulegen, aber nur in 2 Fällen war sein Vorgehen scheinbar von Erfolg begleitet. Er beschreibt, wie er in 6stündiger Beobachtung mit Hilfe einer feuchten Kammer und eines geheizten Objektisches das Einbohren zweier aus Oocysten stammender Sporoziten unter peristaltischen Kontraktionen und ruckartigen Bewegungen in das Innere des Blutkörperchens und anschließend ihre allmähliche Umwandlung verfolgen konnte.

Der ganze Vorgang des Eindringens selbst habe bei dem einen Sporozoiten etwa 40 Minuten, bei dem anderen 1 Stunde gedauert.

Weder vor SCHAUDINN ist einem Beobachter das gleiche gelungen, noch hat ein späterer Untersucher seine Befunde zu bestätigen vermocht. So blieben vordem R. RUGES Bemühungen erfolglos, und ZIEMANN ist es ebenfalls trotz größter Anstrengungen niemals gelungen, das Eindringen der Sporozoiten in die roten Blutkörperchen zu beobachten. Unter den Nachuntersuchern seien zunächst nur summarisch genannt: YORKE, SHUTE, BOYD und STRATMAN-THOMAS, RAFFAELE, KIKUTH und MISSIROLI. Neben der einfachsten Untersuchungstechnik, bei der lediglich ein Tropfen Blut einer Sporozoitenaufschwemmung zugesetzt und das Verhalten der Sichelkeime beobachtet wurde, stehen die verschiedensten komplizierteren in vitro- und in vivo-Versuche, die teils unter direkter Beobachtung ausgeführt wurden, teils aus ihren Ergebnissen Rückschlüsse auf die stattgefundenen Vorgänge erlauben sollten. Auf einige dieser Versuche wollen wir ausführlicher eingehen, um die Mannigfaltigkeit der Bemühungen und die Vielfalt der Versuchsanordnungen zu zeigen.

RAFFAELE, der mit Sporozoiten der menschlichen Malaria (*P. vivax*) wie mit denen der Vogel malaria (*P. relictum*) arbeitete, untersuchte z. B. eine Mischung von menschlichem Blut und Vivaxsporozoiten, die im WARBURG-Apparat bei 37° und im Sauerstoffstrom belassen wurde, nach 8 Stunden mit negativem Ergebnis, kein einziger Sporozoit befand sich zu diesem Zeitpunkt im Innern eines roten Blutkörperchens, noch war außer Degenerationserscheinungen irgendeine morphologische Veränderung an den Sporozoiten wahrzunehmen. Ebenso ergebnislos verliefen die mit Vogelblut und Sporozoiten von *P. relictum* angestellten Versuche, bei denen die Mischung für eine bestimmte Zeitdauer (bis zu 24 Stunden) auf dem heizbaren Objektisch, im Brutschrank oder in einer feuchten Kammer bei 38–39° belassen wurde. Nach dieser Frist wurde das Gemisch ausgestrichen und gefärbt. Sporozoiten aus Speicheldrüsen oder aus reifen Oocysten verhielten sich in diesen Versuchen übereinstimmend. Das Zusammenbringen von Sporozoiten und roten Blutkörperchen hatte auch unter den folgenden abgewandelten Versuchsbedingungen ausnahmslos negative Resultate: Ersatz der physiologischen (Kochsalz-) Lösung, in der die Präparation der Speicheldrüsen bzw. der Oocysten vorgenommen wurde, durch RIEDER-Lösung oder durch Kanarienserum, Durchmischen der Sporozoitenaufschwemmung (mit oder ohne Serum) und des Blutes und Auffangen in einer feinen Glascapillare, Aufbewahren der Mischung in kleinen Glasröhrchen unter gelegentlichem Umschütteln, um das Absetzen der Blutkörperchen zu verhindern.

Von den verschiedenen Versuchen, bei denen entweder eine Suspension von Sporozoiten der Vogel malaria in den Wirtskörper eingebracht wurde oder in denen man infizierte Mücken, auch am Menschen, saugen ließ und daraufhin die betreffenden Haut- oder Muskelpartien auf den Verbleib der Sichelkeime mikroskopisch untersuchte, führte ebenfalls nie einer zur Auffindung sporozoitenbefallener Erythrocyten (MISSIROLI, RAFFAELE, KIKUTH, BOYD und KITCHEN).

Waren folglich alle diese Befunde schon nicht geeignet, die SCHAUDINNSche Behauptung zu stützen, so gab es andere Beobachtungen, welche direkt gegen ein sofortiges Eindringen der Mückenkeime in die roten Blutkörperchen sprachen.

So hatten z. B. BOYD und STRATMAN-THOMAS infizierte Anophelen an einer bei einem Patienten erzeugten Cantharidenblase saugen lassen, in die sie zuvor Blut der betreffenden Versuchsperson eingespritzt hatten. Der Patient erwarb eine Malaria. Dieses Ergebnis wäre jedoch nach Ansicht der beiden amerikanischen Autoren nicht zu erwarten gewesen, wenn die übliche Vorstellung von der sofortigen Sporozoitenumwandlung zu Recht bestände, denn dann hätten die Sporozoiten die in der Blase befindlichen Erythrocyten befallen müssen, wären also gewissermaßen von ihnen abgefangen worden. Wir können uns dieser

Beweisführung allerdings nicht restlos anschließen. Auch wenn tatsächlich ein solches hypothetisches „Abfangen“ der Sporoziten durch die roten Blutkörperchen im Blaseninnern stattgefunden hätte, wäre dennoch ein Angehen der Infektion möglich gewesen unter der Voraussetzung, daß nur *ein Teil* der Sichelkeime in der Blase festgehalten worden, ein anderer aber durch das subcutane Bindegewebe abgewandert wäre, eine Möglichkeit, die schon durch andere Versuche der gleichen Autoren wahrscheinlich gemacht wurde.

Überzeugender als das Versuchsergebnis von BOYD und STRATMAN-THOMAS wirken indessen noch andere Argumente. Wie allgemein bekannt, ist es bei einer durch Blutformen, sei es der menschlichen oder einer tierischen Malaria, erzeugten Infektion durch Erhöhung der Parasitenzahlen (Verwendung stärker infizierten Blutes bzw. einer größeren Blutmenge) möglich, die Dauer der Inkubation so zu verringern, daß der geimpfte Organismus nach einer äußerst kurzen Zeitspanne schon erkrankt. Das Blut dieses Empfängers erweist sich dabei praktisch sofort als infektiös für weitere Impfungen (RAFFAELE, JACOBI nach SCHULEMANN).

In schroffstem Gegensatz dazu gelingt es auch nach Einbringung noch so großer Mengen von Sichelkeimen (durch Saugenlassen vieler hochinfizierter Mücken oder Injektion einer zahlreiche Sporoziten enthaltenden Aufschwemmung) nie, eine entsprechende Verkürzung der Inkubation, d. h. ein früheres Erscheinen der Blutformen zu erzielen. Solche Versuche sind sowohl bei der Vogelmalariä (RAFFAELE, KIKUTH, MUDROW) als auch bei der Malaria des Menschen (BOYD und STRATMAN-THOMAS, CIUCA und Mitarbeiter, RAFFAELE, DE SANCTIS MONALDI u. a.) in großer Zahl durchgeführt worden, ohne daß es möglich gewesen wäre, eine bestimmte, für die einzelnen Arten jedoch verschiedene Mindestdauer der Inkubation zu unterschreiten.

Bei einem solchen Versuch mit ausgezählten Sporozitenmengen beobachtete z. B. DE SANCTIS MONALDI nach Injektion von 2500 *Vivax*-Sporoziten eine Inkubation von 15 Tagen, während sie nach Einbringung von 100000 Keimen 17 Tage betrug.

Ebensowenig wie im *mikroskopischen Präparat* ist der Nachweis von Parasiten im Blut während einer bestimmten Zeitspanne nach der Sporoziteninfektion auf *biologischem Wege* zu erbringen. Während, wie schon betont, mit dem Blut eines durch Blutformen der Malariaparasiten infizierten Individuums fast unmittelbar nach der Impfung eine Weiterübertragung gelingt, ist das Blut nach Infektion mit Sichelkeimen während eines Teiles der Inkubationszeit nicht-infektiös für neue Empfänger, es besitzt eine „negative Phase“. Diese Beobachtung einer zeitweiligen Nichtinfektiosität des Blutes nach Sporoziteninfektion, die zum erstenmal von KIKUTH (2) bei der Vogelmalariä gemacht wurde, ist danach von einer großen Anzahl von Forschern bestätigt worden und gilt für sämtliche daraufhin untersuchten Plasmodienarten.

Bei der Vogelmalariä liegen bisher die Ergebnisse von drei verschiedenen Arten vor: *P. relictum* wurde untersucht von KIKUTH (erwähnt in einem 1934 in Rom gehaltenen Vortrag), RAFFAELE (1936) und MISSIROLI (1937); mit *P. cathemerium* arbeiteten WARREN und COGGESHALL (1937) und KIKUTH und MUDROW (1938), und bei *P. gallinaceum* wurde das Vorhandensein einer negativen Phase von HENRY (1939) beschrieben, was KIKUTH und MUDROW (1940) bestätigten. Abgesehen von einer durchweg engeren zeitlichen Begrenzung der nichtinfektiösen Phase (von 24 Stunden bis zu 3—4 Tagen) entsprechen die Verhältnisse bei der Vogelmalariä denen beim Menschen durchaus.

Den ersten derartigen Befund beim Menschen veröffentlichten BOYD und STRATMAN-THOMAS, unbeeinflusst von KIKUTH, bei der Tertiana im Jahre 1934.

Sie hatten einen Patienten durch 15 stark infizierte Anophelen stechen lassen und überimpften je 10 ccm seines Blutes in täglichen Abständen bis zum 10. Tag intravenös auf neue Empfänger. An diesem 10. Tage erlitt der Spender die erste Fieberattacke und zum erstenmal war auch sein Blut mikroskopisch positiv. Von den Empfängern erkrankten nur die 3 letztgeimpften, d. h. das Blut des mückeninfizierten Mannes erwies sich erst vom 8. Tage ab infektiös. Trotz der sicherlich großen Zahl der eingeimpften Sporoziten waren also die Plasmodien vor dem 8. Tage nach den infizierenden Mückenstichen im Blute weder mikroskopisch noch biologisch nachweisbar.

RAFFAELE (8) machte zusammen mit DE SANCTIS MONALDI die gleiche Beobachtung bei *P. vivax* (1937); CIUCA stellte in Gemeinschaft mit BALLIF, CHELARESCO, ISANOS und GLASER auch bei *P. falciparum* eine 5tägige negative Phase fest, während BOYD und MATTHEWS, ebenfalls bei der *Malaria tropica*, eine Nichtinfektiosität des Blutes von 7 Tagen Dauer beobachteten.

Weichen auch die Ergebnisse aller dieser Versuche in bezug auf die Länge der nichtinfektiösen Phase mehr oder weniger voneinander ab, was sich unschwer sowohl aus der verschiedenen Größe der einzelnen Wirtsorganismen, aus der Artverschiedenheit der Plasmodien und ihrer unterschiedlichen Entwicklungsgeschwindigkeit als auch aus den jeweils gewählten Versuchsbedingungen erklären dürfte, so stimmen sie doch sämtlich in der Tatsache der Nichtübertragbarkeit der sporozitenerzeugten Malaria durch das Blut während der ersten Zeit der Inkubation überein.

Diese Tatsache aber ist für unsere Frage nach der Sporozitenentwicklung von grundlegender Bedeutung als eine indirekte Stütze für die Hypothese der Sporozitenumwandlung vor dem Befall der roten Blutkörperchen. Denn wenn das Blut im Frühstadium der Malaria nicht imstande ist, eine Infektion hervorzurufen, wenn es also keine infektiösen Parasitenformen enthält, dann kann sich die Umwandlung der Sporoziten unmöglich im Blut, d. h. in den roten Blutkörperchen vollziehen, sondern muß notwendigerweise an einem anderen Ort und in anderen Zellen vor sich gehen. Bei einer Entwicklung in irgendwelchen fixen oder jedenfalls nicht im Blutstrom befindlichen Gewebszellen dagegen wäre ein nichtinfektiöses Intervall des Blutes nichts Außergewöhnliches, sondern eine selbstverständliche Folgeerscheinung.

Aus den Ergebnissen der bisher besprochenen Versuche können wir also zusammenfassend schließen, daß vor dem Offenbarwerden einer durch Sporoziten hervorgerufenen Malaria, das sich in dem ersten Auftreten parasitenbefallener Erythrocyten äußert, eine besondere Entwicklung der aus der Mücke in das Wirbeltier gelangenden Sporoziten eingeschaltet ist, die 1. ein gewisses Mindestmaß an Zeit beansprucht und 2. sich *nicht*, wie man bisher vermutete, unmittelbar in den roten Blutkörperchen und damit im strömenden Blut abspielt, sondern anderswo ihren Sitz haben muß.

In welchen Organen diese Umwandlung erfolgt, darüber geben weitere Infektionsversuche Auskunft, die zugleich eine Stütze für die im vorhergehenden gewonnene Überzeugung darstellen. Es handelt sich dabei um Überimpfungsversuche mit dem verschiedensten Organmaterial sporoziteninfizierter Tiere, die während der negativen Phase des Blutes erfolgreich verliefen. Diese Untersuchungen wurden an Kanarienvögeln und Hühnern angestellt und betreffen das *P. relictum*, das *P. cathemerium* und das *P. gallinaceum* (KIKUTH 1934 unveröffentlicht, WARREN und COGGESHALL 1937, KIKUTH und MUDROW 1938, 1940, MUDROW 1940). Von Organen gelangten insgesamt die folgenden zur

Verimpfung: Gehirn, Lunge, Leber, Milz, Niere, Knochenmark und Muskulatur der Impfstelle (Brustmuskel).

Das Ergebnis eines solchen von uns durchgeführten Malariaübertragungsversuches mit Blut und Organen sporozoiteninfizierter Kanarienvögel geben wir nachstehend in Tabellenform wieder.

Gearbeitet wurde mit *P. cathemerium*. Die zu verschiedenen Zeiten nach der Infektion getöteten Ausgangsvögel waren intravenös (in die Halsvene) infiziert worden mit einer sporozoitenhaltigen Aufschwemmung von zerriebenen Mückenthoraces (je Vogel 10 Mücken) in einem Gemisch von Kanarienserum und physiologischer Kochsalzlösung. Die Überimpfung des Blutes und der Organsuspensionen erfolgte intramuskulär in den Brustmuskel.

Tabelle 1. Impfversuche mit Blut und Organmaterial sporozoiteninfizierter Vögel.

| Nr. | Getötet nach Sporozoiteninfektion | Ausgangstiere Blutbefund | Aus den Ausgangstieren infizierte Vögel | | | | | | | | | |
|-----|-----------------------------------|-----------------------------|---|------|-------|------|------|------|--------|------|-------|------|
| | | | Blut | | Leber | | Milz | | Gehirn | | Lunge | |
| | | | pos. | neg. | pos. | neg. | pos. | neg. | pos. | neg. | pos. | neg. |
| 1 | sofort | — | 4 | — | 4 | — | 2 | — | 4 | — | 2 | — |
| 2 | 1 Stunde | — | 1 | 3 | 3 | 1 | — | 2 | — | 3* | — | 2 |
| 3 | 6 Stunden | — | — | 4 | 4 | — | 2 | — | — | 4 | 1 | 1 |
| 4 | 12 „ | — | — | 4 | 4 | — | — | 2 | — | 4 | — | 2 |
| 5 | 18 „ | — | — | 4 | 4 | — | 2 | — | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 6 | 24 „ | — | 1 | 3 | 4 | — | — | 2 | — | 4 | 1* | — |
| 7 | 36 „ | — | 3 | 1 | 4 | — | 2 | — | 4 | — | 1 | 1 |
| 8 | 48 „ | — | 4 | — | 4 | — | 2 | — | 3* | — | 2 | — |
| 9 | 72 „ | + | 4 | — | 4 | — | 2 | — | 4 | — | 2 | — |
| 10 | 96 „ | +++ | 4 | — | 4 | — | 2 | — | 3* | — | 2 | — |
| 11 | 120 „ | +++ | 3* | — | 3* | — | 2 | — | 3* | — | 2 | — |
| 12 | Kontrolle | +++ | | | | | | | | | | |
| 13 | „ | +++ | | | | | | | | | | |
| 14 | „ | +++ | | | | | | | | | | |
| 15 | „ | +++ | | | | | | | | | | |

Ein * bedeutet, daß ein weiterer Vogel kurz nach der Überimpfung eingegangen ist. Negativer Befund: —. Positiver Befund: + (vereinzelt), ++ (ziemlich viel), +++ (sehr viel).

Aus der tabellarischen Übersicht geht eindeutig hervor, daß das Blut der intravenös beimpften Tiere schon sehr kurze Zeit nach dem Einbringen der Sporozoiten seine Infektiosität verliert. Während die Sichelkeime im Blut des unmittelbar nach der Injektion getöteten Vogels noch kreisten und bei allen damit infizierten Tieren eine Malariaerkrankung hervorriefen, gelang die Infektion nach 1 Stunde nur noch in 1 von 4 Fällen. Die Sporozoiten mußten also bis auf einige Nachzügler aus dem Kreislauf bereits verschwunden sein. 23 Stunden später, also 24 Stunden nach der Infektion, wurde das Blut in fortschreitendem Maße wieder infektiös und nach 48 Stunden verliefen schon alle Übertragungen erfolgreich, obwohl mikroskopisch trotz Durchsicht von mindestens 100 Gesichtsfeldern die Blutformen erst von der 72. Stunde ab in Erscheinung traten. Die hier verhältnismäßig kurze negative Phase begann im vorliegenden Versuch also nach der 1. und endete vor der 24. Stunde, während die eigentliche Inkubation erst nach 72 Stunden abgeschlossen war.

Die Beobachtung, daß ein Teil der mit demselben Blut bzw. mit dem gleichen Organmaterial gespritzten Vögel eine Infektion erwirbt, der andere jedoch nicht, kann bei

derartigen Versuchen immer wieder gemacht werden; auch RAFFAELE (4) weist darauf hin. Die schwankenden Ergebnisse sind auch nach seiner Meinung sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die im Impfmateriale enthaltene Parasitenmenge sehr gering und zudem womöglich ungleichmäßig verteilt ist, und daß gerade bei kleinen Parasitenmengen sich die unterschiedliche Resistenz der Vögel bemerkbar macht.

Für die Frage nach dem Verbleib der Sporozoiten während der Inkubation können wir lediglich die Übertragungsergebnisse 6—18 Stunden nach der Sporozoiteninfektion verwerten. Der nach 1 Stunde noch in allen Fällen positive Ausfall der Organverimpfungen ist wahrscheinlich auf noch im Blut befindliche, *nicht* umgewandelte Sporozoiten zurückzuführen, und von 24 Stunden ab müssen wir die Impfversuche gleichfalls ausscheiden, da von diesem Zeitpunkt an bereits das Blut infektiöse Formen enthält und sich die Infektiosität von Blut und Organen nicht mehr trennen läßt.

Während der in Betracht kommenden Zeitspanne erwiesen sich sämtliche geprüften Organe als infektiös. Am geringsten waren die Erfolge nach Gehirnübertragung, etwas regellos erscheinen sie bei Milz und Lunge, während nach Leberverimpfung überhaupt nur positive Ergebnisse zu verzeichnen waren. Der wechselnde Ausfall der Milz-, Lungen- und Gehirnübertragung ist unseres Erachtens auf die bereits oben besprochenen Ursachen, die Spärlichkeit der Parasiten und ihre unregelmäßige Verteilung im Impfmateriale zurückzuführen. Die Leber muß jedenfalls als *das* Organ betrachtet werden, in dem sich die Sporozoiten vorzugsweise festsetzen und entwickeln. In welcher Form sich diese Entwicklung vollzieht, das wollen wir der Besprechung in einem späteren Abschnitt vorbehalten (S. 44f.)

Von WARREN und COGGESHALL wurden nach Blut- und Organüberimpfung mit den unseren sehr gut übereinstimmende Befunde erhoben. Während in ihren Versuchen nach intravenöser Infektion mit Sporozoiten das Blut erst nach 72 Stunden infizierte und das Knochenmark etwas früher, nach 48 Stunden infektiös wurde, lieferte die Übertragung von Milz und Leber zu jeder Zeit (nach 1, 6, 24, 48 Stunden und später) positive Ergebnisse. Nach intramuskulärer Applikation der Sporozoiten währte die negative Phase des Blutes mehr als 72 bzw. mehr als 96 Stunden, wogegen wiederum während dieser Zeitspanne die Leber-, Milz- und Knochenmarksimpfungen bei dem größten Teil der Fälle positiv ausfielen und durch Übertragung der Impfstelle (Brustmuskulatur) sogar ausnahmslos zu allen Zeitpunkten (1, 24, 48 und 96 Stunden) eine Malariaerkrankung bei den Empfängern ausgelöst wurde. Mit Verimpfung von Lungengewebe konnten WARREN und COGGESHALL im Gegensatz zu uns in keinem Falle ein Angehen der Infektion erzielen. Die Sporozoiten müssen also vor allen Dingen in der Milz und ebenso wie bei der intravenösen Sporozoitenimpfung in der Leber, außerdem aber auch an der Impfstelle ihre Entwicklung nehmen.

Wir fassen noch einmal kurz zusammen, was sich auf Grund experimenteller Belege gegen die SCHAUDINNSche Behauptung von dem direkten Übergang der aus der Mücke stammenden Sichelkeime in die roten Blutkörperchen anführen läßt.

Niemals ist es einem Untersucher vor oder nach SCHAUDINN möglich gewesen, diesen Vorgang im Mikroskop zu beobachten oder sonstwie überzeugend nachzuweisen.

Die Inkubationszeit läßt sich selbst bei Verwendung noch so großer Sporozoitenmengen nicht unter eine Mindestdauer verkürzen, was im Unterschied dazu bei einer Infektion durch Blutformen ohne weiteres zu erreichen ist.

Das Blut sporoziteninfizierter Individuen weist, ebenfalls im Gegensatz zur Blutimpfmalaria, während eines Teiles der Inkubation eine „negative Phase“ auf, während der es nicht imstande ist, die Malaria weiter zu übertragen, und folglich keine infektiösen Parasitenformen enthalten kann.

Während dieser negativen Phase des Blutes besitzen jedoch bestimmte, daraufhin untersuchte Organe eine Infektiosität. Bei mit *P. cathemerium* infizierten Kanarienvögeln sind dies hauptsächlich die Leber und (nach intramuskulärer Sporoziteninfektion) die Impfstelle.

Diese Tatsachen sprechen durchaus für eine außerhalb der roten Blutkörperchen und des peripheren Blutes an der Impfstelle oder in den verschiedenen Organen vor sich gehende Entwicklung der Sichelkeime. Ob diese Anpassung und Umwandlung, wie es die JAMESsche Sporozitentheorie annimmt, in Zellen des RES. erfolgt, ist damit allerdings noch nicht geklärt.

Die Auffindung exo-erythrocytärer Entwicklungsstadien der Vogelmalariaparasiten.

Als JAMES seine Vermutung aussprach, fehlte noch jeglicher Beweis für eine etwaige Entwicklungsmöglichkeit der Plasmodien in anderen Körperzellen als den roten Blutkörperchen. Einige Jahre später erregten im Malariaschrifttum von italienischer und amerikanischer Seite fast gleichzeitig veröffentlichte Befunde über ein Vogelplasmodium Aufsehen, bei dem erstmalig solche Entwicklungsstadien festgestellt wurden. Es waren die Berichte von RAFFAELE (1934, 1936) und von HUFF und BLOOM (1935) über das *P. elongatum*, das zuerst 1930 von HUFF als neue Art beschrieben worden war. Dieses Plasmodium ist durch die besondere, längliche Gestalt seiner Gameten und die ebenfalls längliche, an Coccidien erinnernde Form der Merozoiten charakterisiert. Damals erwähnte HUFF bereits das häufige Vorkommen von pigmentlosen Entwicklungsstadien dieses Parasiten in Erythroblasten. Die spätere genauere Untersuchung durch ihn und seinen Mitarbeiter BLOOM führte zur Entdeckung der Tatsache, daß die ungeschlechtlichen Formen des *P. elongatum* sich in allen Zellarten des blutbildenden Gewebes, unter Einschluß von Granulocyten und Plasmazellen, entwickeln können, wenn auch die Mehrzahl in Zellen der roten Serie zu finden ist.

Von dem italienischen Stamm des *P. elongatum*, den er 1934 entdeckt hatte, berichtete auch RAFFAELE, daß die Schizogonieförmigen sich selten im peripheren Blut, dagegen hauptsächlich in den inneren Organen befinden. Pigment ist dann nicht immer vorhanden, da sich das *P. elongatum*, wie er anfangs meinte, mit Vorliebe in jugendlichen Erythrocyten entwickelt. Nur wenige Zeit später (3) berichtete er sich dahin, daß es sich bei den Wirtszellen der pigmentlosen Parasitenstadien in Wirklichkeit um reticuloendotheliale Zellen handelt, die er nur wegen der Anwesenheit der Parasiten irrtümlich zunächst für „unreife rote Blutkörperchen“ angesehen habe. Diese irrierte Bezeichnung war also in der unterdessen als unrichtig erkannten Vorstellung geschehen, daß die Malariaplasmodien nur in roten Blutkörperchen leben könnten.

Das *P. elongatum* befällt aber nach RAFFAELE nicht nur gelegentlich derartige Zellen, sondern besitzt neben der erythrocytären Entwicklung einen regelrechten zweiten ungeschlechtlichen Zyklus in Elementen des RES. Daß die neuentdeckte reticuloendotheliale Phase des Plasmodiums nach den Anschauungen, die RAFFAELE sich auf Grund seiner Untersuchungen über das Verhalten

der Sporozoiten gebildet hat, mit der Umbildung der Sporozoiten in engem Zusammenhang steht, sei an dieser Stelle nur angedeutet.

Die trotz mancher Übereinstimmungen verschiedene Beschreibung, die HUFF und BLOOM auf der einen und RAFFAELE auf der anderen Seite von dem *P. elongatum* geben, erklärt sich allem Anschein nach daraus, daß es sich bei aller morphologischen Ähnlichkeit um in ihrem physiologischen Verhalten stark voneinander abweichende Stämme handelt, wofür RAFFAELE eine Reihe von Kriterien anführen kann. So war die Pathogenität des italienischen Stammes schon von Anfang an sehr viel größer und erhöhte sich noch im Laufe der Passagen, während die Virulenz des amerikanischen *P. elongatum*, auch nach Mitteilung von KIKUTH (1); der seinerzeit mit diesem Stamm arbeitete, allmählich nachgelassen hat. Ein Ausdruck dieser verschiedenen Virulenz ist auch die unterschiedliche Dauer der Inkubation, die bei dem italienischen 7—8 Tage, bei dem amerikanischen aber über 11 Tage beträgt. *Culex fatigans* ist mit dem italienischen *P. elongatum* leicht zu infizieren, *C. pipiens* dagegen schwer. HUFF gibt das Gegenteil für den amerikanischen Stamm an.

Auf die Entdeckung der pigmentlosen Stadien des *P. elongatum*, die erstmalig die Lebensmöglichkeit und Entwicklungsfähigkeit eines Plasmodiums in weißen Blutzellen und Zellen des RES. unter Beweis stellte, folgten in kurzen Abständen weitere Befunde bei anderen Plasmodienarten. So fand wiederum RAFFAELE (1936), daß auch das *P. relictum-praecox* derartige unpigmentierte Schizogoniestadien in reticuloendothelialen Zellen der Leber, der Milz und des Knochenmarks bilden kann. Daß er diese Formen nie in blutinfizierten Vögeln sah, sondern nur nach Infektion mit großen Mengen von Sporozoiten, und zwar am Ende der Inkubation, bestärkte ihn zudem in seiner Überzeugung, daß er in ihnen die gesuchte Zwischenphase der Sporozoitenentwicklung vor sich habe.

1937 berichteten JAMES und TATE zunächst in einer kurzen Mitteilung über die Auffindung bisher unbekannter, ebenfalls pigmentloser Schizogoniestadien bei dem 1935 von BRUMPT entdeckten und der Forschung zugänglich gemachten Erreger der Hühnermalaria, dem *P. gallinaceum*. Diese Vermehrungsformen kamen gleichfalls in reticuloendothelialen Zellen von Milz, Leber, Nieren und anderen inneren Organen zur Entwicklung und fanden sich in besonderer Häufigkeit in den die Gehirncapillaren umsäumenden Endothelzellen. Die Beobachtung der beiden englischen Forscher wurde bald darauf von BRUMPT bestätigt, der ergänzend feststellte, daß diese endothelialen Entwicklungsstadien sowohl nach Sporozoiten- als auch nach Blutinfektion auftraten.

Einen entsprechenden Befund von übereinstimmenden Vermehrungsformen konnten wir anschließend (1937) wiederum bei einer Vogelmalariart, dem *P. cathemerium* erheben. Zu gleicher Zeit erbrachten unsere Untersuchungen, ebenso wie die von TATE, für das von RAFFAELE zuerst beobachtete Vorkommen endothelialer Stadien des *P. relictum* eine Bestätigung bei verschiedenen Stämmen dieser Art. So fanden wir pigmentlose Schizogoniestadien nach Sporozoiteninfektion in einem in Kanarienvögeln geführten Relictumstamm, der aus einem Grünfinken, und in einem zweiten, der aus einer Krähe isoliert worden war. Auch wies eine an einer natürlichen Relictuminfektion eingegangene Elster zahlreiche endotheliale Formen im Gehirn auf. Außerdem beschrieb RODHAIN (1937, 1938) dieselben pigmentlosen Parasitenformen, die er erst für Toxoplasmen angesehen hatte, aus einem malariakranken Pinguin des Antwerpener Zoo. Bei diesem später noch mehrfach von ihm beobachteten und eingehender untersuchten Plasmodium handelt es sich nach den geschilderten Eigenschaften gleichfalls um einen Stamm des *P. relictum*.

Als weitere Art, die derartige Schizogoniestadien außerhalb der roten Blutkörperchen ausbildet, wird von HEGNER und WOLFSON [(1) 1938] das *P. nucleophilum* erwähnt, ohne daß diese beiden Autoren, welche noch an der Malariaparasitennatur der pigmentlosen Stadien zweifelten, eine nähere Charakterisierung der von ihnen gesehenen Formen geben. WOLFSON (1937) hatte sogar schon früher die exo-erythrocytäre Phase des *P. cathemerium* in einem mit Sporozoiten des Walddrosselstammes infizierten Kanarienvogel beobachtet und auch schon ihre Übertragbarkeit durch Blut, Knochenmark und Gehirnsuspension festgestellt, sie aber in Verknennung ihrer Zugehörigkeit zu dem betreffenden Plasmodium wie RODHAIN für Toxoplasmen gehalten. Durch neuerdings veröffentlichte Befunde von HEWITT tritt zu dem HARTMAN- und WOLFSON-Stamm des *P. cathemerium* noch ein weiterer Stamm hinzu, der endotheliale Stadien ausbildet. HEWITT isolierte ihn in Mexiko-Stadt aus einem Finken (*Carpodacus mexicanus frontalis*, Say).

MANWELL und GOLDSTEIN [(1) 1938] erweiterten schließlich den Kreis der einen reticuloendothelialen Entwicklungszyklus besitzenden Plasmodienarten noch durch das *P. circumflexum*, so daß dadurch seit der Entdeckung des *P. elongatum* die Anzahl der Vogelplasmodien, bei denen solche pigmentlosen Teilungsformen gefunden wurden, bereits 6 Arten mit einer Reihe von Stämmen umfaßte.

Ältere Beobachtungen exo-erythrocytärer Schizogoniestadien.

Aber schon unter den früheren Beschreibungen von Plasmodien in älteren Arbeiten finden sich Beobachtungen vermerkt, die auf das Vorkommen einer endothelialen Entwicklung bei den fraglichen Malariaarten schließen lassen. So hat wahrscheinlich ZIEMANN¹ sogar als erster unpigmentierte Formen eines Vogelplasmodiums gesehen, als er in Leukocyten eines malariakranken Kirschkernebeißers (*Coccothraustes coccothraustes*) pigmentlose Parasiten fand (1898). SCHWETZ wies 1938 unter dem Eindruck der neuen Befunde bei der Malaria auf Formen hin, die er im Knochenmark eines eine Malaria aufweisenden, niederen afrikanischen Affen (*Cercopithecus*) gefunden hat. Sie erinnerten ihn an die Kochschen Kugeln bei der Theileriose, hatten das Aussehen mehr oder weniger runder blauer Kugeln, enthielten 15—30 kleine Chromatinpunkte und waren pigmentlos. Eine derartige Form kam auch im peripheren Blut vor. Nach den Abbildungen zu urteilen, haben diese Gebilde zwar keine ausgesprochene Ähnlichkeit mit den endothelialen Stadien der Vogelmalaria, sie ähneln aber den pigmentlosen Schizogonien, die RAFFAELE vor kurzem bei der Quartana beschrieb, und es ist daher nicht ausgeschlossen, daß es sich um identische Formen handelt.

REICHENOW hat in den ihm von SCHWETZ übersandten Ausstrichpräparaten zwar nicht die von SCHWETZ beschriebenen Formen gefunden, dafür aber in Milz und Leber massenhaft ähnliche, ihn ebenfalls an die Theileria-Schizonten erinnernde Stadien gesehen, deren Vorhandensein wiederum SCHWETZ nicht zu bestätigen vermochte. Da in seiner Veröffentlichung aus diesem Grunde entsprechende Abbildungen fehlen, ist es nicht möglich, sich über die Natur dieser Formen ein Urteil zu bilden.

¹ Er machte uns seinerzeit (1938) mündlich darauf aufmerksam. Seine schriftliche Äußerung im Zbl. Bakter. I, 140, 63 (1937) bezieht sich auf die im Reticuloendothel befindlichen ungeschlechtlichen Stadien der *Haemoproteidae* und interessiert daher in diesem Zusammenhang nicht.

Im Anschluß an seine Mitteilung über die endotheliale Phase des *P. gallinaceum* lenkte BRUMPT die Aufmerksamkeit auf 2 ältere Veröffentlichungen von ANSCHÜTZ, in denen dieser solche von ihm beobachteten pigmentlosen Schizogoniestadien offensichtlich zu Unrecht dem *Haemoproteus orizivorae* zugeschrieben hat.

So fand er diese Formen zunächst (1909) bei einem Reisfinken, der seiner Meinung nach nur mit *Hämoproteus* infiziert war, in Wirklichkeit aber eine Mischinfektion von *H. orizivorae* und *P. paddae* aufwies. ANSCHÜTZ glaubte allerdings, in den Blutformen des Plasmodiums einen, aus einer Parthenogenese der *Hämoproteus*makrogameten abzuleitenden, akzessorischen Entwicklungszyklus der *Hämoproteus*parasiten vor sich zu haben, und deutete als endotheliale, gleichfalls zu *Hämoproteus* gehörige Schizogonien, was wir heute wohl zutreffender für unpigmentierte Vermehrungsformen des *P. paddae* halten. Im folgenden Jahr (1910) teilte er mit, daß ihm die Blutinfektion eines Kanarienvogels mit *Hämoproteus*parasiten aus dem Reisfinken gelungen sei. Dieser Kanarienvogel wies aber eine latente Infektion mit einem Plasmodium auf und hatte anscheinend im Anschluß an die Blutübertragung ein Rezidiv bekommen. Die dabei auftretenden Blutformen des Plasmodiums hielt jedoch ANSCHÜTZ, wie im vorhergehenden Fall, für parthenogenetisch erzeugte Entwicklungsstadien von *Hämoproteus*. Außerdem fand er nun, was uns besonders interessiert, in den Gehirncapillaren des Vogels pigmentlose Schizogonien mit zahllosen Kernen, die den Abbildungen nach vollkommen mit den von anderen Plasmodienarten bekannten endothelialen Stadien übereinstimmen. Auch diese Formen kombinierte ANSCHÜTZ irrtümlich in den Entwicklungszyklus von *Hämoproteus* hinein, während wir mit Sicherheit annehmen dürfen, daß sie dem Plasmodium zugehörten, da nach unseren heutigen Erfahrungen eine Übertragung der *Hämoproteus*infektion durch Blut, das ja lediglich die Gameten enthält, nicht möglich ist. Das hier vorliegende Plasmodium hält BRUMPT für *P. relictum*, mit dem zu der Zeit, als ANSCHÜTZ im Hamburger Tropeninstitut seine Untersuchungen anstellte, dort gearbeitet wurde, während es sich nach Ansicht von MANWELL und GOLDSTEIN, nach der Form der abgebildeten Gameten zu schließen, um *P. circumflexum* gehandelt hat.

Befunde bei der menschlichen Malaria.

Betrafen alle bisher besprochenen Befunde Arten der *Vogelmalaria* mit Ausnahme des noch unsicheren Vorkommens pigmentloser Stadien auch bei der Affenmalaria, so erwächst verständlicherweise die Frage, ob nicht auch bei den verschiedenen Arten der *menschlichen* Malaria entsprechende Entwicklungsstadien gefunden worden sind. Aus der weitgehenden Übereinstimmung menschlicher mit tierischen Malariaparasiten, auch mit denen der *Vogelmalaria*, in bezug auf den Entwicklungsablauf wäre, so könnte man meinen, eigentlich von vornherein eine Entsprechung auch in dieser Hinsicht zu erwarten.

Wieder war es RAFFAELE [(9, 10) 1937 und 1938], der seine Untersuchungen mit Erfolg auch auf dieses Gebiet ausdehnte. Ausgehend von der schon erwähnten Überzeugung, daß die endothelialen Stadien eine notwendige Entwicklungsphase der Sporoziten darstellen und daher während des Anfangsstadiums der Erkrankung am ehesten nachzuweisen sein müßten, untersuchte er 6 mit Sporoziten von *P. vivax* und 2 mit *Falciparum*sporoziten infizierte Patienten

während der ersten Tage der Inkubation. Da die Milzpunktion beim Menschen während dieser Zeit nicht leicht auszuführen ist und die Leber wenig brauchbares Material liefert, hatte er sich zur Knochenmarkspunktion entschlossen. Im Sternalpunktat eines Tertianafalles vom 5. Tage der Inkubation fand er dann auch nach langer, mühseliger und genauester Durchsicht der Ausstrichpräparate 3 Gebilde, die mit größter Wahrscheinlichkeit als endotheliale Malaria-Parasiten anzusprechen und demnach mit den endothelialen Stadien der Vogel-malaria identisch sind. Es handelt sich um 2 einkernige, in einer reticulo-endothelialen Zelle von monocytärem Charakter eingeschlossene Formen und ein freiliegendes vielkerniges Stadium. RAFFAELE betont selbst, wie außerordentlich mühsam die Suche nach diesen Formen sei. Einesteils ist das reticulo-endotheliale System beim Menschen so ungeheuer ausgedehnt und wahrscheinlich stellt auch das Knochenmark gar nicht einmal den bevorzugten Sitz der gesuchten Stadien dar; zudem erschweren cytoplasmatische Fragmente von Knochenmarkszellen die Beurteilung noch besonders. Trotz dieser Schwierigkeiten gelang es RAFFAELE aber bald darauf, auch bei einem *P. falciparum*-infizierten Patienten am 6. Tage der Inkubation eine derartige pigmentlose Form aufzufinden und damit für die beiden wichtigsten Malariaarten des Menschen das Vorkommen einer außerhalb der roten Blutkörperchen existenzfähigen Phase wahrscheinlich zu machen.

In der Folgezeit schlugen TARSITANO und LUCREZI den gleichen Weg ein, um eine Bestätigung der RAFFAELESchen Befunde zu erbringen. Sie nahmen bei ihren mit Sporoziten von *P. vivax* oder *P. falciparum* infizierten Paralytikern mit 2 Tagen Abstand fortlaufend Sternalpunktionen vor (im ganzen 9) und fanden im Ausstrichpräparat des 16. Tages p. i. bei einem der Vivax-Patienten außer typischen Blutformen der Tertiana 3 extracelluläre Gebilde mit 2, 3 und 4 Kernen, die sie für pigmentlose Malariaparasiten ansehen. Diese rundlichen Formen, die alle 3 in der Größe ungefähr einem roten Blutkörperchen entsprechen, besitzen ein bläuliches Protoplasma und kleine, lebhaft rot gefärbte Kerne, die je von einer Vakuole umgeben sind. Nach den von TARSITANO und LUCREZI gegebenen farbigen Abbildungen zu urteilen, könnte es sich schon um denen der Vogel-malaria entsprechende, exo-erythrocytäre Plasmodienformen handeln. Das einzige, was RAFFAELE¹ an ihren Befunden, die er im übrigen für ziemlich überzeugend hält, auffällt, ist die Häufigkeit, mit der sie diese Formen antrafen, während er von seinen eigenen Studien her ein langwieriges geduldiges Suchen gewohnt war.

Seinen ersten Ergebnissen konnte RAFFAELE (16) in jüngster Zeit neue Befunde hinzufügen. Im Knochenmark eines tertianakranken 5jährigen Kindes, das einen Rückfall erlitten hatte, fand er außer verschiedenen Gebilden von zweifelhafter Natur eine rundliche Form mit 2 Kernen, die wahrscheinlich beim Ausstreichen aus der Wirtszelle herausgelöst worden ist, mit ihr aber noch durch einzelne Plasmafäden in Zusammenhang steht. 2 kleine schwarze, am Rand des Parasiten gelegene Körnchen könnten vielleicht Zweifel an der Pigmentlosigkeit aufkommen lassen, doch besitzt das Pigment der Erythrocytenparasiten eine braune und keine schwarze Farbe und ist zudem in größerer Menge vorhanden. RAFFAELE ist daher geneigt, die Anwesenheit der Körnchen für zufallsbedingt zu halten. Uns erinnern sie an von uns bei den E.-Stadien

¹ RAFFAELE: Briefliche Mitteilung.

von *P. relictum* und *P. cathemerium* — auch den Frühstadien — zuweilen gesehene dunkelblau-violett gefärbte Körnchen, die von anderen Beobachtern als Volutin gedeutet worden sind.

Zwei von RAFFAELE auch bei der *Tropica* neugefundene pigmentlose Stadien gehören wieder der Frühphase der Erkrankung an, sie wurden im Sternalmark eines sporoziteninfizierten Patienten am 5. Inkubationstage beobachtet. Die Mikrophotographien und farbigen Abbildungen zeigen klare, freiliegende Formen mit 1 bzw. 2 Kernen. Außer RAFFAELE hat neuerdings auch BIANCHI pigmentlose Stadien bei 3 *Tropica*-Patienten beschrieben, von denen 2 chronisch Kranke an einem Rezidiv litten, der dritte dagegen eine Erstinfektion von einmonatiger Krankheitsdauer aufwies. In den Ausstrichen vom Sternalmark fanden sich spärliche freie und noch seltenere intracelluläre Gebilde, die den von RAFFAELE beobachteten entsprachen.

Zum erstenmal berichtet RAFFAELE in seiner neuesten Veröffentlichung über eine erfolgreiche Suche nach unpigmentierten Parasitenformen auch bei der *Malaria quartana*, und zwar im Knochenmarkspunktat eines Kindes, das während einer längeren Krankheitsdauer ohne jegliche medikamentöse Behandlung geblieben war. In insgesamt 4 Ausstrichen fand RAFFAELE 3 pigmentlose Stadien, er vermutet daher, daß diese Formen bei dem *P. malariae* nicht so selten sind wie bei den beiden anderen menschlichen Malariaarten. Es handelt sich um einen birnförmig ausgezogenen einkernigen Parasiten und 2 größere, frei im Ausstrich liegende Schizonten mit 8—10 Kernen. Diese Teilungsformen sehen den Gebilden recht ähnlich, die SCHWETZ für pigmentlose Schizogoniestadien der Affenmalariaparasiten hält.

In einer gleichfalls erst vor kurzem erschienenen Veröffentlichung teilt BRUG die ersten positiven Befunde exo-erythrocytärer Stadien nach *Blutinfektion* mit *P. vivax* mit. Er hatte von sämtlichen Organen eines mit Tertianablut intravenös beimpften Paralytikers, der an *Malaria* erkrankt, aber bereits 10 Tage nach der Infektion verstorben war, dünne Ausstriche angefertigt und durchmustert. Nur in der Lunge beobachtete er nach ausdauerndem Suchen 3 Gebilde, die aller Wahrscheinlichkeit nach als pigmentlose Schizogonien anzusprechen sind. Die kleinste Form besitzt 4 Kerne und liegt im Innern einer Zelle mit großem, ovalem Kern; vom Plasma der Wirtszelle hebt sie sich deutlich ab. Bei den beiden anderen, vielkernigen Formen ist das Plasma von Parasit und Wirtszelle, vielleicht infolge postmortaler Veränderungen, nicht zu trennen. Anklänge an die von den pigmentlosen Schizogonien der Vogel malaria bekannten Bilder sind zweifellos bei allen 3 Formen vorhanden.

Weniger überzeugend wirken gegenüber den genannten Befunden diejenigen, welche CASINI bei einem tödlich verlaufenen Fall von chronischer *Malaria* (*P. falciparum*) erhoben hat. CASINI beobachtete in den Endothelien der in der grauen Substanz gelegenen Hirncapillaren Gebilde, die seiner Meinung nach große Ähnlichkeit mit den entsprechenden, von der Vogel malaria bekannten Stadien haben. Diese im Mikrophoto wie in bunten Abbildungen wiedergegebenen Formen von sehr verschiedener Größe bestehen aus einer sich blaßblau färbenden, stellenweise dichteren cytoplasmatischen Masse, die an anderen Stellen ein mehr vakuoliges Aussehen hat. Sie enthält unzählige kleine Körnchen, welche denselben Farbton aufweisen wie die Kerne der benachbarten Endothelzellen, und die CASINI dementsprechend für Chromatin, d. h. für Kerne hält.

RAFFAELE¹ ist sich der Bedeutung dieser Gebilde, ebenso wie JAMES, der die betreffenden Präparate auch kannte, nicht sicher. Jedenfalls aber dürfte man sie nach JAMES Ansicht wohl eher für parasitärer Natur als für celluläre Granulationen halten. Sicher ist das eine, daß sie sich niemals in Nichtmalariakranken finden. REICHENOW (1939) erinnerten die fraglichen Formen, die auch er schon einmal bei einem an *M. tropica* Verstorbenen beobachtet hat, mit ihren vielen kleinen chromatinartig gefärbten Körnchen noch am ehesten an Rickettsien. Weitere Beobachtungen werden vielleicht eine Klärung ihrer Natur erbringen können. In diesem Zusammenhang sei noch auf einen Befund von BRUG hingewiesen, der in den Lungenausstrichen außer den exo-erythrocytären Malariaformen noch Gebilde von zweifelhafter Natur sah, die in ihm gleichfalls den Gedanken an Rickettsien aufkommen ließen und die er als rickettsienähnliche Körnergruppen bezeichnet.

Ist der Befund von CASINI wegen der Ungewißheit über die Natur der von ihm gesehenen Formen wohl vorsichtshalber noch auszuschalten, so können wir wohl um so sicherer die zu Anfang ausführlich zitierten Beobachtungen von GOLGI als weitere Stütze für das Vorkommen einer im RES. entwicklungs-fähigen Phase auch der menschlichen Malariaparasiten ansehen.

Erscheint es auch verwunderlich, daß bei der Unzahl von Sektionen an Malaria verstorbenen Menschen nicht häufiger solche Beobachtungen gemacht und dann auch im Schrifttum niedergelegt worden sind, so ist diesem Einwand entgegenzuhalten, daß die Blickrichtung, unter der Untersuchungen vorgenommen werden, für das, was dann gesehen und gefunden wird, von nicht zu unterschätzender Bedeutung erscheint. Abgesehen davon, daß die pigmentlosen, exo-erythrocytären Stadien der Malariaerreger des Menschen möglicherweise in den einzelnen Phasen der Erkrankung spärlich und bei der Größe des Untersuchungsobjektes schwer zu finden sein werden, sind sie vielleicht doch schon häufiger gesehen, aber ihrem Wesen nach nicht erkannt und demzufolge nicht weiter beachtet worden.

Bei der Vogel malaria tritt diese Bedeutung der, wie wir es nennen möchten, „inneren Einstellung“ des Forschers auf das zu Untersuchende besonders augenfällig in Erscheinung. Zahllose, mit den verschiedensten Arten der Vogel malaria infizierte Vögel sind seit RONALD ROSS von vielen anerkannten Wissenschaftlern untersucht worden, aber erst seit den Veröffentlichungen von RAFFAELE und von HUFF und BLOOM über das *P. elongatum* kam es in rascher Folge zu weiteren Entdeckungen von Plasmodienarten, die eine reticuloendotheliale Entwicklungsphase besitzen. Gesehen worden sind diese Stadien zweifellos schon viel früher — gerade bei der Vogel malaria können wir ja die Arbeiten von ANSCHÜTZ und ZIE-MANN als Beweis dafür nennen —, aber sie sind entweder für einen Parasiten sui generis (die Toxoplasmen WOLFSONS) oder für Entwicklungsstadien von Hämoproteus gehalten worden. Es gehörte schon die Beobachtungsgabe eines GOLGI oder die von einer bestimmten Voraussetzung ausgehende, planvolle Forschung RAFFAELES dazu, um ihre wahre Natur zu erkennen.

Die Zugehörigkeit der pigmentlosen Schizogonieformen zu den Plasmodien.

An dieser Stelle mag die verständliche Frage eine Besprechung finden, mit welchem Recht die unpigmentierten Teilungsstadien überhaupt den Malaria-parasiten zugeschrieben werden und ob sie in der Tat zum Entwicklungszyklus der Plasmodien gehören.

Zuvor jedoch noch eine kurze Bemerkung über die Benennung der fraglichen Formen. RAFFAELE spricht von einem primären monogonischen Zyklus, während JAMES sie wegen ihres Vorkommens außerhalb der roten Blutkörperchen als „exo-erythrocytic schizogony“ bzw. als „e.-e. stages“ bezeichnet, um damit jeglicher Diskussion über ihre Stellung im

¹ RAFFAELE: Briefliche Mitteilung.

Entwicklungsgeschehen der Malariaparasiten und die Natur der Wirtszellen aus dem Wege zu gehen. SCHULEMANN hat sich mit seinen Schülern dieser Bezeichnung angeschlossen und spricht abgekürzt von: „E.E.-Formen“. Wir selbst hatten sie in Anbetracht ihres häufigen Sitzes in Endothelzellen „Endotheliale Stadien“ bzw. „E.-Stadien“ benannt und möchten diesen Ausdruck, wenn er auch nicht allen Möglichkeiten ihres, teils intracellulären, teils freien Vorkommens gerecht wird, der Kürze und Einheitlichkeit wegen auch künftig beibehalten.

In seiner ersten, die vermutlichen Initialstadien des *P. relictum* betreffenden Veröffentlichung erwähnt RAFFAELE (6) schon die Möglichkeit, daß ein fremder Parasit vorliegen könnte, die er jedoch für unwahrscheinlich hält. Diese Frage einer möglichen Mischinfektion hat in der Folgezeit eine eingehende Erörterung in der Literatur gefunden, bis sie unter dem Eindruck der vielen für die Malariaparasitennatur der E.-Stadien sprechenden neuen Ergebnisse an Wahrscheinlichkeit immer mehr verlor und schließlich von selbst aus der Diskussion ausgeschieden ist. Trotzdem erscheint es uns angebracht, die Überlegungen und Tatsachen, die für oder gegen eine Mischinfektion geltend gemacht worden sind, im folgenden einmal zusammengefaßt darzulegen.

Neben der allgemeiner gehaltenen Vermutung einer Mischinfektion mit irgendeinem Parasiten noch unbekannter Art steht die bestimmtere Kennzeichnung dieser außer den Plasmodien vorhandenen Formen als Toxoplasmen. Alle Gründe nun, welche die Theorie der Mischinfektion im allgemeinen betreffen, haben selbstverständlich auch in bezug auf die Toxoplasmen im besonderen Gültigkeit.

Die große morphologische Ähnlichkeit der mit den verschiedenen Plasmodienarten gemeinsam auftretenden pigmentlosen Schizogonien, die sich rein auf Grund ihres Aussehens kaum voneinander trennen lassen, könnte allerdings bei oberflächlicher Betrachtung den Gedanken an einen besonderen Erreger von einheitlicher Art aufkommen lassen. Der weitgehenden morphologischen Übereinstimmung stehen jedoch sehr erhebliche physiologische Unterschiede gegenüber, die wir in einem späteren Abschnitt noch eingehend besprechen werden. Diese Verschiedenheiten beziehen sich außer auf den Zeitpunkt des Auftretens der fraglichen Vermehrungsstadien und die Dauer ihres Vorhandenseins in ihrem jeweiligen Wirt auch auf die Bevorzugung bestimmter Zellarten und Organe wie auf die Stärke des Befalls. Auf Unterschiede zwischen den einzelnen Wirtarten können sie nicht gut zurückgeführt werden, da sie auch in derselben Wirtsspezies, z. B. im Kanarienvogel, zu beobachten sind; dagegen stehen sie *mit der Art des begleitenden Plasmodiums in engem Zusammenhang*. Doch läßt sich insofern auch eine gewisse Wirtsspezifität feststellen, als sich z. B. die Parasiten aus dem Huhn nicht auf Kanarienvögel übertragen lassen, ebensowenig wie die aus Singvögeln stammenden auf Hühner [KIKUTH und MUDROW (3)].

Es gelingt auch nicht, wie uns gleichfalls eigene Versuche lehrten, durch den Stich infizierter Stegomyien, als dessen Folge beim Huhn außer der *Malaria* die E.-Stadien auftreten, in gleicher Weise ein Erscheinen dieser E.-Stadien beim Kanarienvogel hervorzurufen. Umgekehrt ist auch die Verimpfung mit *P. cathemerium* infizierter Culices, die im Kanarienvogel einen starken Befall mit E.-Stadien erzeugt, nicht imstande, ein gleiches bei jungen Hühnchen zu bewirken. Das alles ist nicht geeignet, die Annahme eines einheitlichen fremden Erregers zu stützen, es spricht vielmehr sehr für die Zugehörigkeit der E.-Stadien zu den Plasmodien, es sei denn, man griffe zu der *Hilfshypothese*, daß es sich um verschiedene Stämme bzw. sogar Spezies morphologisch ähnlicher Parasiten handle.

Aber selbst unter dieser Voraussetzung ist die mutmaßliche Mischinfektion schwer zu beweisen. Außer nach Überimpfung von Blut oder Organmaterial befallener Vögel treten die E.-Stadien ja auch nach Mückeninfektion auf. Die Mücken (*Stegomyien* und *Culices*) müßten also den „Erreger“ — entweder rein mechanisch oder nach einer besonderen Entwicklung, die zeitlich mit der der Plasmodien in etwa übereinstimmte, und zwar durch den Stich — übertragen können.

Um eine derartige, in unsern für die Malariaübertragungsversuche verwendeten Zuchtmücken eventuell natürlich vorhandene Infektion auszuschließen, haben wir folgenden Versuch gemacht.

Je 10 Mückenweibchen, die noch kein Blut gesogen hatten, wurden 4 gesunden Vögeln in derselben Weise intramuskulär appliziert, wie wir bei den Versuchen mit sporozoitenhaltigen Mücken vorgingen. Die Vögel, die während der ganzen Zeit nach der Einspritzung keinen irgendwie auffälligen Blutbefund geboten hatten, wurden am 9., 10., 12. und 13. Tag nach der Injektion getötet, zu einem Zeitpunkt, zu dem mit Sporozoiten infizierte Tiere zum größten Teil bereits eingegangen sind und E.-Stadien in den Geweben enthalten. In Gehirn, Lunge, Leber, Niere und Milz dieser 4 Tiere fanden wir indessen keine E.-Stadien.

Ein zweiter Versuch wurde in abgeänderter Form durchgeführt unter der Annahme, daß durch die Mücken unter Umständen eine in unseren Vorratsvögeln vielleicht latent vorhandene E.-Stadieninfektion übertragen werden könnte. Wir injizierten daher solche Mücken, die 14 Tage zuvor an einem gesunden Vorratsvogel mit mehrere Tage geprüfem, in jeder Beziehung unauffälligem Blutbefund gefüttert worden waren. Dieser Versuch, zu dem 6 Vögel verwandt wurden, hatte gleichfalls ein absolut negatives Ergebnis.

Daß die E.-Stadien mit den Malariaparasiten zusammenhängen müssen, beweist auch folgender Versuch. Man kann das Erscheinen der Malariaparasiten im peripheren Blut nach Sporozoiteninfektion durch Plasmodin wenigstens um einige Tage gegenüber den Kontrollen verzögern. Läßt man zu dieser Zeit, in der das Blut der in unserem Falle mit *P. cathemerium* infizierten Vögel noch keine für die Mücke infektiösen Plasmodienformen aufweist, Mücken saugen, so findet man nach 14 Tagen weder Sporozoiten in den Speicheldrüsen dieser *Culex*-weibchen, noch vermag man mit ihnen eine Malaria bzw. eine E.-Stadieninfektion zu erzeugen. Daß das Plasmodin (ebenso wie 2 andere, von uns mit demselben Ergebnis geprüfte Mittel) außer den Geschlechtsformen der Plasmodien auch noch für die Mückenpassage geeignete Stadien der endothelialen Parasiten geschädigt haben könnte, erscheint als Erklärung doch allzu gesucht.

Wie RAFFAELE (10, 13) zu bedenken gibt, müßte man in den die E.-Stadieninfektion übertragenden Mücken neben dem geschlechtlichen Entwicklungszyklus der Plasmodien auch Entwicklungsformen des 2. Parasiten finden können, zumindest aber müßte in den Speicheldrüsen außer den Sporozoiten noch ein weiteres infektiöses Stadium anwesend sein, auf das die pigmentlosen Schizogonien zurückgeführt werden könnten. Diese hypothetischen Formen sind aber nicht vorhanden, wie RAFFAELE betont, und auch wir haben bei den zahlreichen Präparationen von Mücken (*Culices* und *Stegomyien*), die mit *P. cathemerium*, *P. relictum* oder *P. gallinaceum* infiziert waren, niemals Organismen nachzuweisen vermocht, die man als Vorformen der E.-Stadien ansehen könnte.

Eine überzeugende Stütze für die Annahme der Plasmodienzugehörigkeit der E.-Stadien erblicken wir auch in dem Ausfall immunbiologischer Versuche [KIKUTH und MUDROW (3)]. Überträgt man Lebersuspension eines mit *P. cathemerium* infizierten Kanarienvogels, die reich an E.-Stadien ist, auf einen gesunden Kanarienvogel, so erwirbt dieser eine heftige Malaria und stirbt durchschnittlich

am 7. Tage p. i. In seinen Organen lassen sich wiederum zahlreiche E.-Stadien nachweisen. Benutzt man als Empfänger statt eines gesunden Vogels einen solchen, der einige Zeit vorher (etwa 4—8 Wochen) eine akute Malaria durchgemacht hat mit zahlreichen Blutformen, der sich aber im Augenblick der Reinfektion im Stadium der Latenz befindet, so ist der Ausgang des Versuches verschieden je nach der Plasmodienart bzw. dem -stamm, mit dem die Erstinfektion ausgeführt wurde. Alte Relictum- (auch sporozoiteninfizierte) und Circumflexum-Vögel verhalten sich genau so wie die nichtimmunen Kontrollen, sie bekommen eine mehr oder minder starke Blutinfektion und erliegen der Krankheit innerhalb kurzer Zeit, wobei E.-Stadien in ihren Organen meist in bedeutender Anzahl vorhanden sind. Dagegen reagieren zuvor mit einem weniger virulenten Blutstamm von *P. cathemerium* infizierte Vögel entweder überhaupt nicht auf die erneute Infektion oder es erscheinen nur vorübergehend wieder einzelne Parasiten im Blut und E.-Stadien sind in ihren Organen nur sehr spärlich oder gar nicht aufzufinden. Das Ergebnis ist dasselbe, wenn man die Reinfektion statt mit E.-stadienhaltiger Leber mit Sporozoiten vornimmt.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß eine vorausgegangene Relictum- oder Circumflexum-Infektion nicht vor einem Befall mit denjenigen Stadien schützen kann, die mit dem *P. cathemerium* vergesellschaftet sind, daß andererseits aber die Immunität, welche latent infizierte *Cathemerium*-Vögel gegenüber einer Reinfektion mit demselben Stamm besitzen, sich außer auf die Stadien in den Erythrocyten auch auf die im Gefolge einer Sporozoiten- oder Leberinfektion auftretenden E.-Stadien erstreckt.

Handelte es sich bei den E.-Stadien wirklich um Parasiten, die mit der Malaria nichts zu tun haben, dann wären zur Erklärung dieser Ergebnisse verschiedene Hilfsypothesen nötig. Die eine würde fordern, daß das Überstehen einer leichten Erkrankung an diesen Formen, die sich nach unseren Erfahrungen auch bei einer Infektion mit dem betreffenden *Cathemerium*-Blutstamm entwickeln können (s. S. 39), auch ein Immunwerden gegenüber Parasiten der gleichen Art mit sich brächte. Als zweite müßte die bereits erwähnte Annahme herangezogen werden, daß es sich bei den im Zusammenhang mit einer *Cathemerium*- und einer Relictum-Infektion vorkommenden E.-Stadien um verschiedene Erregerarten handelte, die *keine gegenseitige* Immunität erzeugen.

Als überzeugenden Beweis gegen eine Mischinfektion führt CORRADETTI (5) auch das konstante Auftreten von E.-Stadien in einem ganz bestimmten Krankheitsstadium bei *P. gallinaceum* an (s. auch S. 38).

Vergebliche Trennungsversuche der exo-erythrocytären (toxoplasmaähnlichen) von den erythrocytären Stadien.

Gegen das Vorliegen zweier verschiedener Erreger spricht weiterhin der Umstand, daß es bisher trotz aller Bemühungen nicht möglich war, Malaria-parasiten und E.-Stadien voneinander zu trennen. Vor allem HEGNER und WOLFSON (2) haben die verschiedensten Versuche in dieser Richtung unternommen, wobei alle ihre Untersuchungen unter der Voraussetzung geschahen, daß es sich bei dem Vorkommen von „*Toxoplasma-like parasites*“; wie sie die E.-Stadien nennen, in malariakranken Kanarienvögeln eben um eine Mischinfektion handelt.

Sie nahmen zunächst an, daß die beiden, in einen neuen Wirt übertragenen Parasiten sich eventuell verschieden schnell entwickeln könnten. Von einem mit beiden Formen beimpften Vogel entnahmen sie daher bereits nach 2 Tagen Blut und übertrugen es auf ein

gesundes Tier. Dieser Empfänger bekam jedoch wiederum eine Doppelinfektion und weitere, mit seinem Blut beimpfte Vögel ebenfalls. Bei späteren Blutpassagen aus dem 1. Spender wiesen die beimpften Vögel stets entweder nur beide oder aber gar keine Parasiten auf.

Die Annahme, daß in den beide Formen übertragenden Mücken die „Toxoplasma-like parasites“ früher als die Plasmodien das für Vögel wieder infektiöse Stadium erreichten, blieb gleichfalls unbeweisbar, da in dem einzigen Versuch die mit *P. cathemerium* infizierten Mücken wider Erwarten bereits 8 Tage nach dem Saugakt die Malaria übertrugen und sich in den gestochenen Vögeln Plasmodien und E.-Stadien fanden.

Der folgende Versuch wurde in der Erwartung unternommen, in einer unterschiedlichen Empfindlichkeit der beiden Parasitenstadien gegenüber Chinin ein Mittel zu finden, um sie zu trennen. HEGNER und WOLFSON hofften also, die Plasmodien mit Chinin abtöten zu können, ohne die E.-Stadien zu schädigen. Blut und Organe infizierter Kanarienvögel wurden in vitro mit Chinin gemischt und dann in gesunde Vögel injiziert, die vor der Infektion und auch noch anschließend mit Chinin behandelt wurden. Keines der 14 Versuchstiere erwies sich nach der Tötung als Träger von Plasmodien oder toxoplasmaähnlichen Parasiten, woraus die amerikanischen Forscher den Schluß ziehen, daß das Chinin beide Parasitenformen vernichtete.

Auf der Annahme einer verschiedenen Lebensfähigkeit in vitro war ein weiterer Versuch aufgebaut. Plasmodien- und E.-stadienhaltiges Gehirn eines Kanarienvogels wurde nach zweiwöchiger Aufbewahrung im Eisschrank in Glycerin und physiologischer Lösung intraperitoneal oder intramuskulär in 3 Kanarienvogelweibchen injiziert. Auch hier war das Ergebnis ein negatives, da sich keiner der beiden Parasiten entwickelte.

Da es bekannt ist, daß Küken höchstens eine vorübergehende Infektion mit *P. cathemerium* erwerben, aber für Toxoplasmen äußerst empfänglich sind, wurden 5 wenige Tage alte Hühnchen von HEGNER und WOLFSON mit Kanarienvogelgewebe infiziert, das beide Formen enthielt. Sie blieben indes frei von jeglichen Parasiten und übertrugen auch keine Infektion auf Kanarienvögel, während die mit ihnen zu gleicher Zeit als Kontrollen beimpften Kanarienvogelweibchen an Malaria starben und beide Parasitentypen enthielten. Selbst intracerebrale Infektion eines Kükens mit Kanarienvogelgehirn blieb erfolglos (s. auch unsere, auf S. 20 erwähnten Versuche).

Auch durch einstündiges Zentrifugieren eines Herzbluteseratgemisches bei hoher Umdrehungszahl konnten die amerikanischen Autoren Plasmodien und E.-Stadien nicht voneinander lösen. Sowohl mit dem Sediment als auch mit der überstehenden Flüssigkeit wurden beide Formen übertragen, wenn auch der eine der mit der überstehenden Flüssigkeit beimpften Vögel (der 2. blieb überhaupt negativ) nur eine so schwache Infektion erwarb, daß sowohl die Malariaparasiten als auch die E.-Stadien erst in von ihm abgeimpften Vögeln nachweisbar wurden.

Ein weiterer, von HEGNER und WOLFSON (4) unternommener Trennungsversuch wurde mit Hilfe der Gewebekultur¹ ausgeführt. Sie beimpften je 2 Kulturröhrchen (Rollertubes nach GEY und GEY 1936) mit Gehirn-, Lungen- und Milzgewebe eines mit dem WOLFSON-Stamm von *P. cathemerium* infizierten Kanarienvogels, dessen Organe zahlreiche E.-Stadien aufwiesen. Am 8. Tage injizierten sie etwas Material aus einem von den je zweien, die verschiedenen Gewebe enthaltenden Röhrchen intramuskulär in gesunde Kanarienvögel. Bei allen 3 Vögeln, die nach 12 Tagen an einer Malaria starben, fanden sich auch E.-Stadien in den Organen. Andere, nach weiteren 8 Tagen aus einer Subkultur beimpfte Tiere blieben frei von jeglichen Parasiten und übertrugen auch die Infektion nicht mehr. In gefärbten Präparaten, die aus Subkulturen im hängenden Tropfen nach 15 Tagen hergestellt waren, fanden sich noch exo-erythrocytäre Parasiten innerhalb von Makrophagen, bei denen allerdings nicht entschieden werden kann, ob es sich dabei um mit dem ursprünglichen Material eingimpfte Makrophagen oder um ihre Abkömmlinge handelte.

Die entscheidende Frage bei dem Gewebekulturversuch ist nun die, ob die nach 8 Tagen noch geglückte Überimpfung der Malaria auf die *Erythrocytenformen* oder auf die *exo-erythrocytären Parasiten* zurückgeführt werden muß. Wenn man

¹ Gewebekulturversuche mit *P. gallinaceum* haben auch GAVRILOV und Mitarbeiter unternommen, sie fanden aber in keiner der mit verschiedener Methodik angelegten Kulturen exo-erythrocytäre Formen. Ebenfalls ergebnislos verlief ein Versuch zur Infektion von Hühnerembryonen.

nicht aus verschiedenen Untersuchungen wüßte, daß die Malariaparasiten auch im aufbewahrten Blut eine Zeitlang (5—7 Tage zumindest) zu leben vermöchten, wäre die Entscheidung ohne weiteres zugunsten der E.-Stadien zu treffen. Andererseits erscheint aber in solchen Fällen die Inkubationszeit bedeutend verlängert, was im vorliegenden Versuch nicht in nennenswertem Maße der Fall war. Da zudem Erythrocytenformen, wenn überhaupt, nur noch in äußerst geringer Menge im Substrat vorhanden gewesen sein können, sprechen also die meisten Umstände für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Malariainfektion und E.-Stadien und damit für deren Plasmodiennatur, obwohl HEGNER und WOLFSON immer noch zögern, sich klar dafür zu entscheiden.

Es sind verschiedene Punkte, die ihnen noch eine eindeutige Stellungnahme zu dem Kapitel der „toxoplasmaähnlichen Parasiten“ erschweren. Da ist vor allem die Tatsache, daß solche Formen längst nicht bei allen bekannten Arten der Vogel malaria — menschliche und Affen malaria scheiden am besten noch aus der Betrachtung aus — zur Beobachtung gelangten.

So vermißten die amerikanischen Autoren sie z. B. bei *P. circumflexum*, *P. vaughani*, *P. oti* und *P. rouxi*, MANWELL suchte bei *P. polare* und *P. hexamerium* vergeblich danach, und BASU betont auch, daß er in dem von ihm neu beschriebenen *P. heroni* aus dem Sumpfreiher keine endothelialen Parasiten entdecken konnte. Aber auch bei verschiedenen Stämmen einer Art können in dieser Beziehung Unterschiede vorhanden sein. HEGNER und WOLFSON sahen sie nur in 1 von 2 Relictumstämmen und ebenfalls nur in 1 von 2 Stämmen des *P. cathemerium*. MANWELL und GOLDSTEIN fanden 4 von 6 *Circumflexum*-Stämmen mit E.-Stadien behaftet und KIKUTH und MUDROW 3 von 4 *Relictum*-Stämmen.

Diesem Argument können wir jedoch entgegenhalten, daß der Umstand, daß bei den betreffenden Plasmodienarten und -stämmen keine E.-Stadien gefunden wurden, noch nicht beweist, daß sie hier tatsächlich nicht vorhanden sind, was auch HEGNER und WOLFSON zugeben. So wissen wir, daß verschiedene, mit den gleichen Stämmen arbeitende Untersucher zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen sind. Bei dem MANWELL-Stamm von *P. nucleophilum* fanden HEGNER und WOLFSON selbst die toxoplasmaähnlichen Parasiten, während MANWELL und VOTER sich vergeblich darum bemühten. Bei dem HARTMAN-Stamm von *P. cathemerium* wiederum, bei dem wir das Vorkommen endothelialer Schizogonien entdeckten und an dem unsere sämtlichen, die E.-Stadien dieses Plasmodiums betreffenden Untersuchungen ausgeführt sind, wurden sie trotz einer großen Zahl untersuchter Vögel von HEGNER und WOLFSON vermißt und sind auch von anderen Autoren früher nie gesehen worden. Bei dem von KIKUTH isolierten Stamm von *P. circumflexum* schließlich beobachteten MANWELL und GOLDSTEIN die E.-Stadien in zahlreichen Fällen, was weder von HEGNER und WOLFSON noch von uns bisher bestätigt werden konnte.

Allem Anschein nach liegt also das Nichtfinden von E.-Stadien weniger an den Plasmodien, sondern an dem mehr oder minder großen Glück und Geschick des einzelnen Untersuchers in der Auswahl der für das Auffinden günstigsten Vögel und auch vielleicht des optimalen Zeitpunktes der Infektion. Ob man blut- oder sporozoitieninfizierte Tiere zur Untersuchung wählt, erscheint auch von Bedeutung, was wir jedoch erst später näher auseinandersetzen werden. Davon abgesehen halten wir es allerdings nicht für gänzlich ausgeschlossen, daß es tatsächlich Plasmodienarten gibt, bei denen diese endotheliale Phase nicht vorhanden ist, was aber durch sorgfältige und eingehendere als die bisherigen Unter-

suchungen, die alle bekannten Umstände der E.-Stadienentwicklung berücksichtigen müßten, erst zu beweisen wäre.

Wir führen noch einige weitere Überlegungen von HEGNER und WOLFSON sowie von MANWELL an, mit denen sie die Annahme einer Selbständigkeit der „Toxoplasma-like parasites“ und damit von dem Vorliegen einer Mischinfektion zu rechtfertigen und zu stützen suchen. So meinen sie, die Tatsache, daß z. B. die Erreger der Hühnermalaria samt den toxoplasmaähnlichen Parasiten von Huhn zu Huhn übertragen werden könnten, sei an und für sich noch kein Beweis dafür, daß es sich um einen einheitlichen Parasiten handeln müsse. Die *P. gallinaceum*-Infektion, bei der die verschiedenen Untersucher das Vorkommen von exo-erythrocytären Schizogoniestadien beobachteten, geht nämlich, wie wir wissen, ursprünglich auf ein einziges, von BRUMPT nach Europa gebrachtes Tier zurück, und dieser „Stammvater“ könne bei der weltweiten Verbreitung und der Häufigkeit sowohl der Plasmodien als auch der Toxoplasmen mit großer Wahrscheinlichkeit beide Parasiten beherbergt haben. In der gleichen Weise würde sich auch das Zusammenkommen beider Formen in einzelnen Stämmen bestimmter Vogelplasmodien erklären lassen. Das oft unterschiedliche Verhalten der Stämme einer Art in bezug auf die E. Stadien wäre dann darauf zurückzuführen, daß nicht alle die Wirte, aus denen die betreffenden Vogelmalariastämme seinerzeit isoliert worden sind, gleichzeitig Toxoplasmen enthalten hätten.

Diese Begründung erscheint ganz verständlich, sie hat aber zweierlei Voraussetzungen. Erstens die, daß die exo-erythrocytären Schizogonien, d. h. die toxoplasmaähnlichen Parasiten auch in anderen als nur in malariakranken Tieren zu finden sein müssen. Dazu ist folgendes zu sagen: HEGNER und WOLFSON (1) geben an, daß die toxoplasmaähnlichen Parasiten auch unabhängig von der Malaria in nicht plasmodienbefallenen Tieren vorkämen, wobei sie sich auf Beobachtungen anderer Autoren über das Vorkommen von Toxoplasmen berufen. RAFFAELE (10) vertritt demgegenüber eine genau entgegengesetzte Ansicht. Wir selbst [KIKUTH und MUDROW (3)] haben die Organe zahlreicher gesunder Kanarienvögel untersucht, ohne jemals E.-Stadien in ihnen zu finden. Ebenso wenig konnten wir sie in geschwächten oder offensichtlich kranken Vorrattieren nachweisen, noch waren sie schließlich in Kanarienvögeln vorhanden, die an einer Infektion mit dem KIKUTH-GOLLUBSchen Kanarienvogelvirus eingegangen waren. BRUMPT betont ausdrücklich, daß er die endothelialen Schizogonien der mit *P. gallinaceum* infizierten Hühner weder in gesunden noch in spirochätosekranken (*Sp. gallinarum*) Tieren je gesehen habe, und auch RODHAIN fand sie ausschließlich in malariakranken Pinguinen.

Demnach ist es sehr viel wahrscheinlicher, daß die von den amerikanischen Autoren erwähnten *Toxoplasmen* bzw. *toxoplasmaähnlichen Parasiten* in nicht-malariainfizierten Tieren nicht mit den E.-Stadien identisch waren. Damit kommen wir aber zu der zweiten Voraussetzung, welche fordert, daß es sich bei diesen fraglichen, „toxoplasmaähnlichen“ Parasiten, also den E.-Stadien der malariakranken Vögel und Hühner, tatsächlich um die gleichen Organismen handelt wie diejenigen Parasiten nichtmalariakranker Tiere, welche von ihren verschiedenen Entdeckern und Untersuchern mit dem Namen „Toxoplasmen“ belegt worden sind. Aber auch diese Voraussetzung ist nicht erfüllt, wie wir aus dem folgenden sehen werden, und damit wird der Beweisführung HEGNERS und

WOLFSONs restlos der Boden entzogen. Sie sprechen sogar in ihren Arbeiten an verschiedenen Stellen selbst schon die Vermutung aus, daß die mit den Vogelmalariaparasiten vergesellschafteten toxoplasmaähnlichen Parasiten möglicherweise nicht mit den Toxoplasmen anderer Autoren übereinstimmen.

Die Uneinheitlichkeit der „Toxoplasmen“.

Um unsere Behauptung genauer belegen zu können, ist es nötig, daß wir uns ein wenig mit der Toxoplasmenfrage befassen. Schon ein kurzer Überblick über die Literatur zeigt, daß unter der Benennung „Toxoplasmen“ von den einzelnen Autoren die verschiedensten parasitären Lebewesen verstanden worden sind, daß also das „Genus Toxoplasma“ durchaus keine einheitliche Organismengruppe umfaßt.

RAFFAELE kennzeichnet die Toxoplasmen ganz allgemein als Parasiten von länglicher, ovaler oder rundlicher Gestalt, die sich durch Zweiteilung vermehren und in Zellen des Reticuloendothels oder in Monocyten des kreisenden Blutes leben. — Wenn MANWELL meint, es sei noch nicht ganz sicher, ob die Zweiteilung wirklich der einzige Vermehrungsmodus der Toxoplasmen sei, so ist dem die Ansicht einer Autorität wie WENYON entgegen zu halten. Dieser betont, daß sich die Toxoplasmen *ausschließlich durch Zweiteilung* vermehren, und daß das Auftreten von Schizogonie nur vorgetäuscht werde, wenn große Mengen von Parasiten im Ausstrichpräparat so aneinandergedreht würden, daß die Individualität der einzelnen Parasiten verloren ginge, was auch MANWELL zugibt. Ähnliche Bilder werden auch bei Leishmanien beobachtet. — Die Toxoplasmen können leicht auf andere Tiere, auch von verschiedener Artzugehörigkeit, übertragen werden und breiten sich rasch unter den in Gemeinschaft lebenden Tieren aus.

Diese Charakterisierung trifft aber offenbar in sehr verschiedenem Maße auf die Toxoplasmen der Säugetiere und auf die der Vögel zu, zwischen denen in mancher Hinsicht grundlegende Unterschiede zu bestehen scheinen. Die zwischen den beiden Gruppen zu beobachtenden Verschiedenheiten beziehen sich sowohl auf morphologische und färberische Eigenheiten, auf die Pathologie, wie auf die Übertragbarkeit auf andere Individuen. Während die aus Säugetieren isolierten Toxoplasmen sichelförmig sind, erscheinen die der Vögel mehr rund bis oval. Die Säugetiertoxoplasmen legen eine außerordentliche Unspezifität an den Tag, die ihre Übertragbarkeit auf eine große Zahl von Wirten und ihre Entwicklung in ganz verschiedenen Wirbeltierarten, -ordnungen und selbst-klassen ermöglicht. So soll sich das *T. gondi* (zitiert nach NÖLLER) unschwer auf Mäuse und andere Säugetiere sowie auf Tauben überimpfen lassen, während eine Übertragung des *T. cuniculi* außer auf viele Säugetiere sogar auf den Frosch gelang. Demgegenüber ist eine ausgesprochene Wirtsspezifität für viele Vogeltoxoplasmen bemerkenswert. HERMAN gelang es nicht, Kanarienvögel und junge Hühnchen mit Toxoplasmen aus Sperlingen zu infizieren, obwohl er die verschiedensten Übertragungsmöglichkeiten wählte. An Berichten anderer Untersucher über geglückte Überimpfungen kritisiert er, daß nicht die notwendigen Kontrollmaßnahmen beachtet wurden, so daß nicht feststeht, ob die angeblich mit Erfolg beimpften Versuchstiere nicht schon *vor* der Infektion Toxoplasmen aufgewiesen haben. Nach HERMANs Meinung ist es nämlich außerordentlich

schwer, *allein* aus dem Blutbefund eines Tieres das Vorhandensein von Toxoplasmen auszuschließen. Ähnliche Unterschiede, wie sie in bezug auf die Wirtsspezifität beobachtet wurden, bestehen zwischen Säugetier- und Vogeltoxoplasmen nach MANWELL auch bezüglich der Anpassungsfähigkeit an bestimmte Zellarten und Organe. Auch hier scheinen den Parasiten aus den Säugern wieder die größeren Möglichkeiten zuzukommen.

Aber nicht einmal bei den Vogelparasiten herrscht unter den verschiedenen Untersuchern Klarheit und Übereinstimmung darüber, welche Formen nun als Toxoplasmen anzusehen sind und welche nicht. So sind z. B. die Organismen, die ARAGÃO (1911) als Parasiten der Leukozyten bei einer Anzahl von brasilianischen Vögeln gesehen hat und die er als Hämogregarinen bezeichnete, von späteren Untersuchern den Toxoplasmen zugerechnet worden. Nach der Auffassung von HOARE (1924, zit. nach RAFFAELE) soll es sich aber nur teilweise um Toxoplasmen, zum Teil dagegen wirklich um Hämogregarinen gehandelt haben. Ob die von WALZBERG aus Zeisigen beschriebenen ebenso wie die von CARINI und MACIEL gleichfalls in Brasilien gefundenen Vogeltoxoplasmen mit den „Hämogregarinen“ ARAGÃO's identisch sind, erscheint uns auch noch nicht geklärt.

RAFFAELE, der sich eingehend mit den verschiedenen Blutparasiten der Vögel befaßt hat und daher als besonderer Kenner dieses Gebietes angesehen werden kann, ist jedenfalls der Ansicht, daß die gewöhnlich als Toxoplasmen bezeichneten Parasiten der Vögel eher Ähnlichkeit mit Hämogregarinen haben, von diesen aber auch wieder durch einige Besonderheiten geschieden sind. Aus seiner übersichtlichen Zusammenstellung geht zudem hervor, daß bei den Vögeln die verschiedensten Blutkörper- und Gewebeparasiten vorkommen, von denen manche auch gewisse Übereinstimmungen aufweisen. Es ist daher als sehr wahrscheinlich anzunehmen, daß sie mitunter verwechselt und von den verschiedenen Untersuchern, zwar einheitlich aber fälschlich, als Toxoplasmen bezeichnet worden sind.

Unter diesen verschiedenen Formen findet man indes nur einen einzigen Parasiten auch bei in der Gefangenschaft aufgezogenen Kanarienvögeln, wie RAFFAELE hervorhebt. Wir meinen die bereits von KIKUTH (4) beschriebenen und abgebildeten „Einschlüsse“ in monoklären Leukozyten, die möglicherweise mit den „Hämogregarinen“ identisch sind, welche ARAGÃO aus belgischen, in Rio aufgezogenen Kanarienvögeln beschrieb. Sie sind oval bis rundlich und haben ein blaßgefärbtes Protoplasma, das sich vom Plasma der Wirtszelle nur unscharf als heller Hof abgrenzt. Eine Kernmembran ist kaum deutlich zu unterscheiden, das Chromatin ist sehr locker und erscheint zumeist in Form feiner Körnchen. Gewöhnlich kommen die Formen in den weißen Blutzellen nur in Einzahl vor, aber bei starkem Befall findet man zuweilen 2 oder mehrere in einer Wirtszelle. Ab und zu liegen die Parasiten auch frei im Präparat. Teilungsstadien sind, wenn überhaupt vorhanden, sehr selten, RAFFAELE hat sie jedenfalls nie zu Gesicht bekommen.

Die „Einschlüsse“ sind in allen inneren Organen anzutreffen, lassen sich aber gewöhnlich am zahlreichsten in der Lunge nachweisen. Auch im strömenden Blut gelangen sie zur Beobachtung, wenn auch nur gelegentlich, so daß man daraus keine Schlüsse auf ihre Häufigkeit ziehen kann. Außer in gesunden wie in malariainfizierten Kanarienvögeln haben wir sie auch mitunter in Reiskörnern und in Grünfinken angetroffen. Aus unseren über das ganze Jahr verteilten Untersuchungen an Kanarienvogelorganpräparaten haben wir den Eindruck gewonnen — ohne ihn allerdings mit Zahlen belegen zu können —, daß jahreszeitliche Schwankungen in der Häufigkeit der „Einschlüsse“ vorkommen und daß sie im Winter und zeitiger Frühjahr am zahlreichsten zu finden sind.

Es handelt sich offenbar um einen im allgemeinen harmlosen Parasiten, der wahrscheinlich nur bei massenhaftem Auftreten durch seine große Zahl schädlich wird. Seine Natur und systematische Zugehörigkeit sind noch sehr zweifelhaft, es scheint uns noch nicht

einmal absolut festzustehen, ob er den Protozoen und nicht vielmehr andersartigen Parasiten zuzurechnen ist. Wie wir daher vorsichtshalber nur von „Einschlüssen“ sprechen, so benutzt MANWELL die ebenso neutrale Bezeichnung „X-bodies“. Es erscheint uns jedenfalls richtiger, diese Formen zur Gruppe der vorläufig noch „unklassifizierbaren Parasiten“ zu stellen, als sie, wie RAFFAELE, provisorisch den Toxoplasmen zuzuordnen. Er ist nämlich der Ansicht, daß die „Einschlüsse“ unter allen von ihm besprochenen Vogelparasiten den Toxoplasmen noch am ähnlichsten sind, während MANWELL im Gegenteil meint, daß sie mit dem gewöhnlichen Typ der Vogeltoxoplasmen nichts zu tun hätten. Das eine kann aber mit Sicherheit gesagt werden, und darin sind sich auch alle Beobachter einig, daß die „Einschlüsse“ mit den E.-Stadien nicht in Zusammenhang gebracht werden können.

Wenn man nicht die Möglichkeit hat, mikroskopische Präparate der verschiedenen, von den einzelnen Untersuchern beschriebenen Parasitenarten miteinander zu vergleichen, was wohl für einen großen Teil der an der gleichen Materie interessierten Forscher zutrifft, erscheint es recht schwer, sich aus den mehr oder weniger genauen Beschreibungen der fraglichen Formen ein zutreffendes Bild von den bestimmten Parasiten zu machen und sich über ihre Unterschiede oder Ähnlichkeiten klar zu werden. Kommt noch hinzu, daß es sich bei vielen unter diesen Organismen um Formen handelt, die sehr wenig wählerisch in bezug auf ihre Wirtszellen sind bzw. Zellen eines im Wirtskörper weitverbreiteten Gewebesystems wie z. B. des RES. bewohnen, so wird ersichtlich, wie leicht es zu Verwechslungen kommen kann.

Die den Veröffentlichungen beigegebenen Abbildungen, selbst die Mikrophotographien, sind leider im allgemeinen auch nicht dazu angetan, dem Beschauer eine klare Vorstellung zu vermitteln. In Zeichnung und Farbton einigermaßen wirklichkeitsgetreue farbige Abbildungen wären wohl die beste Hilfe zur Veranschaulichung der Beschreibung, ihre Herstellung läßt sich aber leider aus verschiedenen Gründen in den wenigsten Fällen ermöglichen.

Aus unserer absichtlich kurz gehaltenen Übersicht über das Toxoplasmenproblem dürfte schon hervorgegangen sein, daß erstens ganz heterogene Organismen mit dem Sammelnamen Toxoplasmen belegt wurden und daß andererseits die Urteile verschiedener Forscher über die Zuordnung ein und desselben Parasiten zu den Toxoplasmen weit auseinandergehen.

Die meisten Autoren, die sich mit den Toxoplasmen, sei es in eigenen Untersuchungen oder beim Studium fremder Arbeiten befaßten, sind sich darüber einig, daß es sich bei ihnen um eine noch ungenügend erforschte Gruppe von Lebewesen handelt. Seit diesem von NÖLLER (1920) abgegebenen Urteil hat sich bis in die letzten Jahre an dieser Anschauung nichts Grundlegendes geändert. So äußerte sich F. DE MELLO noch 1937: „Die Bezeichnung *Toxoplasma* umschließt viele Parasiten von zweifelhafter Natur und bedarf dringend der Revision.“ So lange daher Lebenszyklus wie Überträger und Infektionsmodus der einzelnen als Toxoplasmen bezeichneten Parasiten nicht wenigstens annähernd genau bekannt sind, so daß dadurch eine bestimmte systematische Kennzeichnung und Abgrenzung ermöglicht wird, kann die Zuordnung eines neugefundenen Parasiten zu den Toxoplasmen nicht viel anderes bedeuten, als daß sich der Beschreiber über die Natur des von ihm gesehenen Organismus nicht ganz klar ist. In diesem Falle hielten wir es jedoch für besser, eine besondere Gruppe der noch nicht klassifizierbaren Parasiten zu bilden. Unsere Feststellungen nehmen dabei in besonderem Maße auf die Toxoplasmen der Vögel Bezug, da hier der heterogene Charakter der Gruppe noch mehr in die Augen springt als bei den gleichnamigen Parasiten der Säugetiere.

Kehren wir nach diesen mehr allgemein gehaltenen Bemerkungen zu unserem Ausgangspunkt zurück, so wird die sich aus einer solchen Uneinheitlichkeit und ungenauen Kenntnis einer Parasitengruppe ergebende Unmöglichkeit ersichtlich, einen neuentdeckten Organismus mit dieser unklar definierten Gruppe

zu vergleichen bzw. seine Identität mit ihr zu beweisen. Mit anderen Worten: Es erscheint nicht angängig, die E.-Stadien als „Toxoplasmalike parasites“ mit den „Toxoplasmen“ in Beziehung setzen zu wollen. Daher fällt auch die auf S. 25 erörterte, von HEGNER und WOLFSON für die Toxoplasmenmischinfektion versuchte Begründung in sich zusammen.

Bei der Fülle von Verwechslungsmöglichkeiten, welche mit der unscharfen Definition der Toxoplasmengruppe gegeben ist, gewinnt die auch von RAFFAELE und GIOVANNOLA ausgesprochene Vermutung an Wahrscheinlichkeit, daß die E.-Stadien von manchen Untersuchern zwar gesehen, aber irrtümlich für Toxoplasmen gehalten worden sind. Diese Wahrscheinlichkeit wird zur Gewißheit im Falle RODHAINs, der den malariakranken Pinguin zunächst auch von Toxoplasmen befallen glaubte, in der Folge aber diese pigmentlosen Schizogonien als E.-Stadien des *P. relictum* erkannte. Auch bei den Formen, die WOLFSON in einem mit *P. cathemerium* infizierten Kanarienvogel fand und samt den Plasmodien durch Blut- und Organübertragung weiterimpfen konnte, und die ihr als toxoplasmenähnlich erschienen, hat es sich ohne jeden Zweifel um endotheliale Stadien des Plasmodiums gehandelt.

Nachdem sich also herausgestellt hat, wie nichtssagend die Bezeichnung eines parasitären Organismus als Toxoplasma im Grunde ist und wie leicht Verwechslungen vorkommen, halten wir es für müßig, noch im einzelnen auszuführen, warum einige Autoren die E.-Stadien für Toxoplasmen oder doch für toxoplasmaähnlich halten, und was von anderer Seite darauf entgegnet worden ist. In bezug auf die Hypothese der Mischinfektion als solche ließe sich zwar auch noch eine Anzahl von zustimmenden oder ablehnenden Erwägungen anführen, doch verzichten wir darauf gleicherweise, da wir im vorhergehenden bereits die wesentlichsten genannt haben. Bei dieser eingehenden Besprechung der verschiedenen Versuchsergebnisse und Argumente dürfte sich auf jeden Fall gezeigt haben, daß sie für eine Mischinfektion zum Teil wenig beweisend sind, ihr in der überwiegenden Mehrzahl sogar durchaus widersprechen. Damit möchten wir die Diskussion über diese Frage abbrechen, zumal in dem späteren Abschnitt über die Sporozoitenentwicklung die unserer Meinung nach überzeugendsten Beweise für die Plasmodiennatur der E.-Stadien beigebracht werden können.

Abschließend sei nur noch einmal in Kürze zusammengestellt, was alles von den in bezug auf die E.-Stadien mitgeteilten Tatsachen *gegen* das Vorliegen eines malariafremden Parasiten und *für* ihre Zugehörigkeit zu den Malaria-*parasiten* spricht.

I. Folgende *Beobachtungen* und *experimentellen Befunde* stützen die Annahme von dem Vorliegen eines einheitlichen Erregers:

1. Die trotz weitgehender morphologischer Übereinstimmung vorhandenen, sich in verschiedener Beziehung erweisenden *physiologischen Unterschiedlichkeiten*, die befriedigender als Eigenheiten der einzelnen Malariaarten und -stämme aufzufassen sind.

2. Die *Wirtsspezifität*, die sich gleichfalls aus der Artzugehörigkeit zu einem bestimmten Plasmodium zwanglos erklären läßt: Die E.-Stadien der Hühner sind nicht auf Kanarienvogel übertragbar und umgekehrt, weder durch Blut- und Organüberimpfung, noch durch Mücken.

3. Die *Unmöglichkeit*, mit Hilfe der malariaübertragenden Mücken (*Culex* und *Stegomyia*) irgendwelche Anzeichen für das Vorliegen eines zweiten Parasiten

festzustellen: Mücken, die noch nie Vogelblut gesaugt hatten, und Mücken, die an gesunden Kanarienvögeln gefüttert wurden, erzeugen keine E.-Stadieninfektion. — Läßt man Mücken Blut saugen an plasmochinbehandelten Vögeln, bei denen noch keine Gameten zu finden sind, und injiziert man sie nach 14 Tagen in gesunde Kanarienneibchen, so entsteht weder eine Malaria noch sind E.-Stadien nachweisbar. — Weder im bzw. am Darm noch in den Speicheldrüsen der Mücken kommen Organismen vor, die man als Vorformen der E.-Stadien deuten könnte.

4. *Der Ausgang eines Immunitätsversuches.* Mit einem Cathemerium-Stamm latent infizierte Vögel sind gegen Reinfektion mit Cathemerium-E.-Stadien immun, während latent infizierte Relictum- oder Circumflexum-Tiere daran ebenso rasch eingehen wie die Kontrollen.

5. *Das Mißgelingen sämtlicher bisher unternommener Versuche, Plasmodien und E.-Stadien voneinander zu trennen.* Sie gingen von den verschiedensten Gesichtspunkten aus:

a) von der Annahme verschieden schneller Entwicklung; α) im Vogel: rasches Weiterimpfen nach der Infektion mit Blut oder Organenaufschwemmung, β) in der Mücke: Stechenlassen infizierter Mücken vor der Reifung der Sporozoiten.

b) von einer vermuteten unterschiedlichen Chininempfindlichkeit: nach Chininbehandlung in vitro und in vivo entwickelten sich aber weder Plasmodien noch E.-Stadien.

c) von der Voraussetzung einer verschiedenen Lebensfähigkeit in vitro: 14 Tage im Eisschrank aufbewahrtes Kanariengehirn rief keine Infektion mehr hervor.

d) von der Annahme einer verschiedenen Anpassungsfähigkeit an bestimmte Wirte: Die mit Malaria und E.-Stadien aus dem Vogel beimpften Küken blieben gesund.

e) von der etwas unbegründeten Erwartung, durch Zentrifugieren infizierten Blutes eine mechanische Trennung von Plasmodien und E.-Stadien herbeiführen zu können: Sowohl nach Verimpfung des Sedimentes als auch der überstehenden Flüssigkeit traten wiederum beide Parasitenformen auf.

f) von dem Gedanken einer unter Umständen verschiedenen Lebensdauer in der Gewebekultur: Nach Überimpfung einer Stägigen Kultur entwickelten sich noch beide Stadien in den beimpften Vögeln, nach 2 Wochen glückte die Übertragung nicht mehr. Mit größter Wahrscheinlichkeit ist die nach 8 Tagen noch erzielte Infektion mit beiden Formen auf die E.-Stadien zurückzuführen.

II. *Argumente*, die sich gegen das Vorliegen einer Mischinfektion anführen lassen.

1. Die Tatsache, daß E.-Stadien bisher nicht bei allen, sondern nur bei bestimmten Arten und Stämmen der Plasmodien gefunden wurden, soll nach Ansicht mancher Autoren eher für eine Mischinfektion sprechen. Dagegen läßt sich sagen: Die E.-Stadienbefunde verschiedener Untersucher bei den gleichen Stämmen und Arten differieren mitunter sehr, d. h. der eine findet sie, der andere nicht, so daß diese Unterschiede mehr in den Untersuchungsmethoden als in den E.-Stadien begründet zu sein scheinen. Zeitliche und andere Unterschiede im Auftreten der E.-Stadien könnten für eine bei einzelnen Arten erfolglose

Suche gleichfalls verantwortlich sein. Die Zahl der untersuchten, mit einer bestimmten Art oder einem bestimmten Stamm infizierten Vögel ist oft noch viel zu gering, um schon bindende Schlüsse auf das Vorkommen oder Fehlen von E.-Stadien ziehen zu dürfen. Weitere Untersuchungen können also die vorhandenen Lücken unter Umständen noch schließen. Es wäre aber auch denkbar, daß einzelne Malariaarten tatsächlich keinen endothelialen Zyklus besäßen, was jedoch erst einwandfrei bewiesen werden müßte.

2. Da eine große Zahl der von den verschiedenen Forschern bearbeiteten Vogelmalariastämme auf ein bestimmtes Ursprungstier zurückgeht, wäre es denkbar, daß bei einigen Stämmen, nämlich den E.-Stadienhaltigen, schon dieses „Stammtier“ eine Mischinfektion aufgewiesen hätte, woraus sich eventuell die Unterschiede erklären ließen. Demgegenüber läßt sich beweisen, daß die Voraussetzungen, auf welche diese Argumentierung sich stützt, nicht zutreffen. Erstens sind die E.-Stadien entgegen anderslautenden Behauptungen nie bei nicht-malariakranken Tieren gefunden worden, und zweitens sind sie mit den Toxoplasmen, denen angeblich der zweite Erreger zugehören soll, nicht identisch. Nicht *den* Forschern, welche E.-Stadien als Entwicklungsphase der Malariaparasiten beschrieben, ist also eine Verwechslung mit Toxoplasmen unterlaufen, sondern umgekehrt sind verschiedentlich von anderer Seite E.-Stadien für Toxoplasmen bzw. Stadien eines anderen Parasiten, auch von Hämoproteus, gehalten worden. Da im übrigen die Toxoplasmen eine Zusammenfassung der verschiedenartigen Organismen darstellen, deren systematische Zugehörigkeit noch durchaus der Klärung bedarf, sagt ein Inbeziehungsetzen von Toxoplasmen und E.-Stadien schon aus diesem Grunde gar nichts aus über die wahre Natur der pigmentlosen, endothelialen Schizogonien. *Nach unserer Überzeugung spricht dagegen die Fülle der Indizienbeweise restlos zugunsten ihrer Auffassung als einer besonderen, früher entweder der Beobachtung entgangenen oder mißdeuteten Entwicklungsphase der Malariaparasiten.*

Morphologie der E.-Stadien.

Das Merkmal, das den Entdeckern der E.-Stadien im Unterschied zu den Erythrocytenformen zunächst besonders auffällig erschien, ist die völlige Pigmentlosigkeit. Da, wie wir wissen, das Hämoglobin der roten Blutkörperchen eine der Voraussetzungen zur Pigmententstehung ist, kann folglich von den außerhalb der Erythrocyten lebenden Plasmodienformen dieses Stoffwechselendprodukt hämoglobinhaltiger Nahrung nicht gebildet werden. Abgesehen vom Fehlen des Pigments weisen die E.-Stadien in Aussehen und Färbung von Plasma und Kern (in nach GIEMSA gefärbten Präparaten) eine deutliche Ähnlichkeit mit der ungeschlechtlichen, in den Erythrocyten befindlichen Phase auf, wenn auch ihr Chromatin oft in einem helleren Rot aufleuchtet.

Beachtlich sind dagegen die Unterschiede in der Größe und der Kernzahl reifer Schizogonien beider Entwicklungszyklen. Während die Größe des Blutkörperchens dem Wachstum des Parasiten ein verhältnismäßig enge Grenze setzt und die Zahl der bei der Schizogonie gebildeten Teilstücke ein Maximum von 32 wohl kaum überschreitet, erreichen die pigmentlosen Schizogonien oft ein Vielfaches von der Größe der pigmentierten Teilungsstadien, deren Kernzahl sie im allgemeinen auch ganz erheblich übertreffen. Merozoitenzahlen von 50

bis 60 und mehr sind keine Seltenheit. MANWELL und GOLDSTEIN (2) erwähnen z. B. bei *P. circumflexum* einen riesenhaften Schizonten in einem Makrophagen in der Lunge, der aus 172 Merozoiten bestand, und im Gehirn zählten sie auch in einzelnen Teilungsstadien mehr als 100 Merozoiten. Auch die im allgemeinen kleinere Zahl der von den E.-Stadien des *P. elongatum* gebildeten Teilstücke übersteigt die der Blutformen meist wesentlich.

Die Größe der reifen Schizogonien ist zwar auch bei den pigmentlosen Formen in gewissem Grade von der der Wirtszelle bestimmt, was besonders bei Mehrfachbefall deutlich wird, aber einmal besitzen die meisten Wirtszellen an sich schon größere Dimensionen als die roten Blutkörperchen und zudem scheinen sie auch dehnbare zu sein. Wahrscheinlich wird jedoch in den meisten Fällen von dem heranwachsenden E.-Stadium die Zelle gesprengt. Zuweilen beobachtet man aber auch freiliegende Schizogonien, die von einem feinen, blaßrosa gefärbten Plasma-saum umgeben sind. In dieser zarten Membran haben wir anscheinend ein Überbleibsel der einstigen Wirtszelle vor uns.

Über das Wachstum und den Vorgang der Merozoitenbildung berichten JAMES und TATE bei *P. gallinaceum* an Hand von Tupf- und Schnittpräparaten eingehend. Die jüngsten Stadien erscheinen als ovale oder rundliche Formen mit einer einzigen, unregelmäßig gestalteten Chromatinmasse. Beim Heranwachsen teilt sich das Chromatin, bis das Cytoplasma eine große Zahl von Kernen enthält. Nach den englischen Autoren zerfällt nun zunächst das Plasma in verschiedene Teilstücke oder Cytomeren, an deren Oberfläche, an radial angeordneten Plasmasträngen angeheftet, sich das Chromatin ansammelt. Ähnliche Bilder, bei denen die oft dreieckig aussehenden Kerne rings um den Schizonten verteilt sind und manchmal nur noch an einem dünnen Plasmafaden zu hängen scheinen, haben wir auch bei *P. cathemerium* beobachtet. Man sieht zuweilen in Organpräparaten, daß ein großer Teil der pigmentlosen Schizogonien zu gleicher Zeit in diese Phase der Merozoitenabschnürung getreten ist. Im Endstadium erscheinen die Merozoiten von einer sackartigen Membran (s. oben) umschlossen, wahrscheinlich den Überresten der Wirtszelle, deren Kern und Plasma zerstört wurde (JAMES und TATE), oder sie liegen frei im Präparat.

Der einzelne Merozoit scheint fast nur aus Kernsubstanz zu bestehen, manchmal ist allerdings noch ein winziger, selten ein reichlicherer Plasmarest erkennbar. Seine Gestalt ist gewöhnlich unregelmäßig eckig, zuweilen auch länglich spindelförmig und erinnert dann sehr an Coccidien [MANWELL und GOLDSTEIN (2)]. GIOVANNOLA betont, daß die aus einer erythrocytären und aus einer pigmentlosen Schizogonie hervorgehenden Gallinaceum-Merozoiten fast identisch aussehen; auch wir haben bei *P. cathemerium* zwischen beiden keinen Unterschied feststellen können, lediglich das Pigmenthäufchen verriet dann in dem einen Falle, daß es sich um eine Erythrocytenform gehandelt haben mußte. Über die Entwicklungsdauer des endothelialen Zyklus, d. h. die Zeit vom Eindringen der Merozoiten bis zum Zerfall der Schizogonien, liegen noch keine Untersuchungen vor.

Während die freiliegenden oder intracellulären E.-Stadien in den inneren Organen eine mehr oder minder rundliche Form haben, besitzen die in den Endothelzellen der Hirncapillaren befindlichen entsprechend der Form ihrer Wirtszellen eine langgestreckte Gestalt. Sie blockieren die durch die Masse der Parasiten oft stark gedehnten Capillaren und erstrecken sich manchmal

sogar in Seitenäste hinein (JAMES und TATE 1938, Tafel 5, Fig. 17; ANSCHÜTZ 1910, Tafel 1, Fig. 25 und 26). Bei genauer Beobachtung kann man gelegentlich feststellen, daß die besonders ausgedehnten Formen aus 2 oder mehr Schizonten bestehen, auch Schizogonien verschiedener Entwicklungsstufen können in ein und derselben Zelle vorhanden sein.

Bei den E.-Stadien des *P. gallinaceum* war JAMES und TATE (1938) eine teilweise Verschiedenheit im färberischen Verhalten aufgefallen. Ein Teil der Schizonten nimmt nach GEMSA-Färbung einen nur blaßblauen Farbton an, diese Formen sind auch reich an Chromatin, während das Plasma der anderen, die verhältnismäßig wenig Chromatin besitzen, sich tiefblau färbt. Die gleiche Feststellung konnten wir bei *P. cathemerium* machen und zugleich die englischen Befunde bei *P. gallinaceum* bestätigen [KIKUTH (3), KIKUTH und MUDROW (3)]. Mitunter ist bei den chromatinreichen, also viele Kerne enthaltenden Formen vom Protoplasma kaum noch etwas zu bemerken. Auch in einem uns von RODHAIN überlassenen Leberausstrich eines Pinguins konnten wir eine derartige Verschiedenheit der Schizogonien wahrnehmen, und MANWELL und GOLDSTEIN geben eine entsprechende Beschreibung von den E.-Stadien des *P. circumflexum*.

Bei dem Versuch, die beobachteten Färbungsdifferenzen zu erklären, verweisen JAMES und TATE, denen sich die beiden Amerikaner anschließen, auf die ältere Arbeit von ARAGÃO (1908) über *Hämoproteus* und die von uns in anderem Zusammenhang bereits erwähnte Veröffentlichung von ANSCHÜTZ (1910), die bei ihren Versuchsobjekten ähnliche färberische Unterschiede beschrieben. Beide glaubten, in der unterschiedlichen Reaktion der ungeschlechtlichen Vermehrungsstadien gegenüber der Farblösung Anzeichen für eine frühzeitige geschlechtliche Differenzierung vor sich zu haben, und zwar sollten aus den Schizogonien mit blaßgefärbtem Cytoplasma ebenfalls mattblau sich färbende männliche Gameten hervorgehen, während sich aus den tiefdunkelblauen Teilungsstadien kräftigblau färbbare Makrogameten entwickeln sollten. Während JAMES und TATE diese Vermutung lediglich erwähnen, halten MANWELL und GOLDSTEIN sie zwar nicht für unwahrscheinlich, betonen aber gleichzeitig, daß in den von ihnen untersuchten Fällen die Zahl der im peripheren Blut vorhandenen Gameten viel zu klein war, um eine Stütze für diese Anschauung abzugeben. Eine Klärung dieser Frage könnte nach MANWELL und GOLDSTEIN vielleicht das Studium gametenloser Stämme erbringen. Uns erscheint die Hypothese einer solch frühzeitigen geschlechtlichen Differenzierung dagegen in höchstem Grade unwahrscheinlich, und wir glauben vielmehr, daß es sich um unterschiedliche Entwicklungs- d. h. Reifungsstadien handelt in dem Sinne, daß die Formen mit spärlichem, blaßgefärbtem Plasma und viel Chromatin schon kurz vor der Merozoitenbildung stehen, während die geringere Kernzahl der anderen zuvor noch einige Kernteilungen unter Aufzehrung des Plasmas erwarten läßt. Bei genauerem Studium der Präparate kann man übrigens auch Übergangsformen finden.

In einer ebenfalls bereits besprochenen Arbeit von ANSCHÜTZ aus dem Jahre 1909 werden schon einmal die beiden, hauptsächlich durch ihre Färbung unterschiedenen Typen pigmentloser ungeschlechtlicher Vermehrung erwähnt. Sie fanden sich in einem Reisfinken, der wie auf S. 16 ausgeführt, außer an einem Befall mit *H. orizivora*e an einer Infektion mit *P. padadae* gelitten haben muß. Bei einem eingehenderen Vergleich der im übrigen recht klaren farbigen Abbildungen tauchte bei uns die Vermutung auf, ob in diesem Falle die Unterschiede nicht etwa so zu erklären wären, daß die blässeren Entwicklungsstadien dem

Hämoproteus, die kräftiger gefärbten dagegen dem Plasmodium zugehörten. Dieser Verdacht erscheint uns um so begründeter, als erstens die ungeschlechtlichen Stadien des *H. columbae* nach den von ARAGÃO gegebenen Abbildungen gleichfalls einen im ganzen mehr lockeren Bau aufweisen, und als zweitens, und das scheint uns das Wesentlichere zu sein, dieser färberische und strukturelle Unterschied bereits bei den jüngsten, einkernigen Formen ausgeprägt ist. Das ist aber bei den pigmentlosen Entwicklungsphasen der Plasmodien nicht der Fall, da sich hier die Farbunterschiede erst bei Formen mit einer größeren Kernzahl herausbilden.

Noch eine färberische Besonderheit mancher E.-Stadien sei erwähnt, die uns zuerst bei einem Stamm von *P. relictum* (aus dem Grünfinken) aufgefallen war [KIKUTH und MUDROW (3)], die wir später aber auch gelegentlich bei *P. cathemerium* (6) beobachteten. In einzelnen Schizogonieförmigen, manchmal aber auch in fast allen E.-Stadien aus ein und demselben Vogel sahen wir kleine, tiefviolett bis dunkelblau sich färbende Körnchen, die zwar den Eindruck eines Pigmentes erwecken, doch mit dem Pigment der Erythrocytenformen absolut nichts zu tun haben. Wir haben diese Gebilde damals vorsichtig als Reserve-substanz angesprochen. RODHAIN (4) fand in einzelnen pigmentlosen Schizogonien des Pinguinplasmodiums wahrscheinlich mit den unseren identische rotviolette Körnchen, die ihn, ähnlich unserer Deutung als Reserve-substanz, an Volutin erinnerten. RAFFAELE beschreibt ebenfalls das gelegentliche Vorkommen von Volutin in den E.-Stadien des *P. relictum*. Auch TADDIA und VIERO erwähnen, daß bei dem von ihnen in Spatzen untersuchten *P. relictum* die größeren E.-Stadien manchmal kleine Pünktchen von schmutzig grauer Farbe enthalten hätten. Vielleicht handelt es sich auch hierbei um die gleichen Gebilde, deren wahre Natur allerdings erst eine spezielle Untersuchung aufklären könnte.

In Aussehen und Färbbarkeit besitzen die endothelialen Schizogonien der verschiedenen Vogelmalariarten eine ausgesprochene Ähnlichkeit miteinander, was in Anbetracht der deutlichen Verschiedenheiten zwischen den erythrocytären ungeschlechtlichen wie den geschlechtlichen Stadien der einzelnen Arten auffällig genug erscheinen mag. MANWELL sah in dieser Übereinstimmung sogar eine wesentliche Stütze für die Hypothese der Mischinfektion, da man nach seiner Meinung bei ihrer Zugehörigkeit zu den Plasmodien entsprechende Unterschiede wie bei den erythrocytären Formen hätte erwarten können.

Uns will dagegen die größere Ähnlichkeit zwischen den E.-Stadien der verschiedenen Plasmodienarten nicht durchaus verwunderlich erscheinen. In den ungeschlechtlichen, im RES. befindlichen Vermehrungsstadien haben wir mit großer Wahrscheinlichkeit eine ursprünglichere, phylogenetisch ältere Daseinsform vor uns (vgl. auch S. 76f.), die der ehemaligen gemeinsamen Stammform der Plasmodien noch näher gestanden hat, während sich die in den roten Blutkörperchen lebenden Stadien vermutlich erst später und bei den einzelnen Plasmodienarten zu verschiedenen Zeiten aus der Stammform herausgebildet haben und daher verständlicherweise auch die differenziertere, sich innerhalb der verschiedenen Arten stärker unterscheidende Phase darstellen. Auch bei den Wirtszellen der E.-Stadien handelt es sich ja zumeist um noch undifferenzierte oder doch wenig differenzierte Zellelemente. Ohne aber auf diese stammesgeschichtlichen Zusammenhänge, die später an besonderer Stelle noch besprochen werden, hier näher einzugehen, sei nur noch darauf hingewiesen, daß den E.-Stadien vor allem durch das Fehlen des Pigmentes ein für die Blutformen sehr wesentliches Unterscheidungsmerkmal abgeht. Eine bemerkenswerte Parallele

zu der Einheitlichkeit der reticuloendothelialen Vermehrungsphase der Plasmodien bilden übrigens auch die Stadien der geschlechtlichen Entwicklung in der Mücke, die gleichfalls bei den verschiedenen Plasmodienspezies kaum unterschieden werden können.

Bei aller zugegebenen Ähnlichkeit lassen sich aber dennoch bei genauerem Zusehen zwischen den E.-Stadien bestimmter Malariaarten einzelne Unterscheidungen treffen, die im allgemeinen zwar mehr gefühlsmäßig erfaßt, in einzelnen Fällen aber auch genauer gekennzeichnet werden können. Wenn wir z. B. die uns am besten bekannten E.-Stadien des *P. cathemerium* und des *P. gallinaceum* miteinander vergleichen, so erscheinen uns die *Cathemerium*-Formen im großen und ganzen von zarterem und lockerem Bau als die mehr kompakten und derberen Stadien des *P. gallinaceum*. Dieser Unterschied betrifft sowohl die Kerne als auch das Plasma. Macht das Chromatin der *Cathemerium*-E.-Stadien einen unregelmäßigen, zerklüfteten Eindruck, so besitzen die *Gallinaceum*-Kerne einen glatteren Umriß und weisen einen gleichmäßigeren Farbton auf als der an einzelnen Stellen verschieden intensive bei *P. cathemerium*. Die entsprechenden Unterschiede in der Beschaffenheit des Plasmas beider E.-Stadienarten kommen ebenfalls in einer verschiedenen Färbbarkeit zum Ausdruck. Schon die jüngsten nach Sporozoiteneinfektion gefundenen E.-Stadien zeigen diese Unterschiede, sie werden auch einigermaßen ersichtlich aus den unseren verschiedenen Veröffentlichungen beigegebenen farbigen Abbildungen [vgl. insbesondere die Tafelabbildungen bei ΚΙΚΥΤΗ und MUDROW (3 und 6) (*P. cathemerium*) mit Abb. 4 und 5 bei MUDROW (*P. gallinaceum*)]. Wir möchten jedenfalls annehmen, daß ein vergleichendes Studium der E.-Stadien der verschiedenen Plasmodienarten noch weitere morphologische Unterscheidungsmöglichkeiten aufdecken wird.

Häufigkeit der E.-Stadien und Vorkommen in den einzelnen Organen.

Sind die morphologischen und färberischen Unterschiede zwischen den E.-Stadien verschiedener Plasmodienarten, wo sie sich überhaupt nachweisen lassen, doch verhältnismäßig gering, so macht sich eine auffällige Unterschiedlichkeit bemerkbar in bezug auf die Häufigkeit ihres Vorkommens, d. h. ihr zahlenmäßiges Verhältnis gegenüber den Blutformen, sowie im Hinblick auf die Bevorzugung bestimmter Organe. Bei dieser Besprechung wird es sich jedoch als zweckmäßig erweisen, die einzelnen Plasmodienarten nacheinander zu betrachten.

***P. elongatum*.** Von den von ihnen untersuchten amerikanischen Stämmen des *P. elongatum* heben HUFF und BLOOM hervor, daß dieses Plasmodium trotz seiner Fähigkeit, auch in andern Zellen als den Elementen der roten Serie zu leben, doch zum weitaus überwiegenden Teil in roten Blutkörperchen oder ihren Vorstufen zu finden ist, wie das Ergebnis einer Auszählung beweist (Tabelle 2).

Schizogoniformen waren im Kreislauf allerdings selten, dagegen zahlreich im blutbildenden Gewebe. Die gleiche Feststellung machte RAFFAELE, der bei Kanarienvögeln im Ausstrich meist junge Trophozoiten beobachtete, kaum jemals Schizonten sah und niemals Sporulationsformen. Bei Distelfinken fanden sich dagegen häufiger Teilungsstadien im Blut, so daß die Art des Wirtes hierauf von Einfluß zu sein scheint.

Tabelle 2. Gesamtzahl der mit *P. elongatum* infiziert gefundenen Zellen in Ausstrichen von Knochenmark (33), Milz (13) und Leber (6).
(Aus HUFF und BLOOM.)

| Typ der Zelle | Anzahl der infizierten Zellen | % | Typ der Zelle | Anzahl der infizierten Zellen | % |
|--|-------------------------------|------|----------------------|-------------------------------|-----|
| Polychromatophile Erythroblasten . . . | 2019 | 40,9 | Normoblasten . . . | 117 | 2,4 |
| Basophile Erythroblasten . . . | 1439 | 29,2 | Monocyten | 63 | 1,3 |
| Stammzellen | 1009 | 20,5 | Plasmazellen | 53 | 1,1 |
| Makrophagen | 188 | 3,7 | Thrombocyten . . . | 51 | 1,0 |
| | | | Erythrocyten . . . | 7 | 0,1 |

Im Gegensatz zu den amerikanischen Autoren betont aber RAFFAELE, daß in dem italienischen *Elongatum*stamm die Parasiten in den reticuloendothelialen Zellen wesentlich zahlreicher sind als in den Erythrocyten und ihren Vorstadien. Im RES. sind außer den Gameten alle Entwicklungsformen vorhanden. Bei zunehmender Schwere des Krankheitszustandes gehen auch parasitenbefallene Zellen der weißen Serie ins periphere Blut über, die gegen das Krankheitsende immer häufiger werden. Es handelt sich bei ihnen nach RAFFAELE um Elemente reticuloendothelialen Ursprungs, die im Blut gesunder Vögel niemals vorkommen. Während die Häufigkeit der Blutformen unregelmäßig ist, beobachtet man in den inneren Organen eine viel größere Konstanz der reticuloendothelialen Formen. Die infizierten Kanarienvögel gehen meist an der Infektion zugrunde, mitunter ehe Gameten erscheinen. Solche Vögel bieten einen reichlichen Organbefund und nur an den spärlichen Blutformen kann man dann erkennen, daß es sich überhaupt um Plasmodien handelt. Den Umstand, daß sporoziteninfizierte Vögel häufig sterben, ehe noch der erythrocytäre Zyklus voll ausgebildet ist, sieht RAFFAELE als einen Beweis dafür an, daß die Entwicklung im RES. der in den Erythrocyten vorausgeht.

Bei dem italienischen *P. elongatum* ist also ein Überwiegen des reticuloendothelialen Zyklus gegenüber der sich in den roten Blutkörperchen abspielenden ungeschlechtlichen Entwicklung festzustellen und eine Anhäufung der E.-Stadien vor allem in Organen mit reichlich entwickeltem Reticuloendothel, wie dem Knochenmark, der Milz und der Leber (Abb. 1). In den Gehirncapillaren konnte RAFFAELE dagegen keine bemerkenswerten Befunde erheben.

***P. gallinaceum*.** Ein ganz anderes Bild bietet im allgemeinen der Organbefund bei Hühnern, die eine Infektion mit *P. gallinaceum* aufweisen. Zwar hat man hier die E.-Stadien bisher in allen Organen gefunden, in denen man überhaupt nach ihnen suchte, in Lunge, Leber, Milz und Niere, Gehirn und Knochenmark, Herzmuskel, Darm, Ovar und Lymphknoten, auch in der Muskulatur nach intramuskulärer Infektion mit Sporoziten, doch stellen die Endothelzellen der Gehirncapillaren den bei weitem häufigsten Sitz ihrer Entwicklung dar (Abb. 2). Von dieser auffallenden Bevorzugung eines ganz bestimmten Organes haben sich alle Untersucher überzeugen können. Nur in einem äußerst geringen Bruchteil aller E.-stadienpositiven Fälle (abgesehen von den Frühstadien nach Sporoziteninfektion) sind die Formen nicht im Gehirn nachgewiesen worden. Bei dem

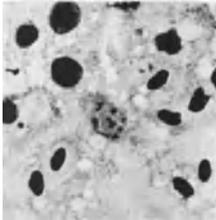


Abb. 1. *P. elongatum*
(Stamm RAFFAELE).
E.-Stadium aus der Leber.
640 ×.

geglückten Nachweis in den anderen Organen (Milz oder Leber) handelt es sich aber nur um einzelne Stadien, also mehr um Zufallsbefunde, so daß sie im Gehirn der Beobachtung vielleicht nur durch ihre Spärlichkeit entgangen sind.

Während nun das Vorkommen im Gehirn bei positiven Tieren in hohem Grade konstant erscheint, ist das Erscheinen der E.-Stadien in den anderen Organen äußerst variabel. So können einige Hühner vielleicht eine starke Infektion der Lunge oder Milz aufweisen, dabei aber nur sehr wenige Parasiten in Leber oder Niere enthalten, während bei anderen gerade Leber und Milz stark befallen und in den Nieren keine E.-Stadien zu finden sind (BRUMPT). Diese bemerkenswert unterschiedliche Verteilung der E.-Stadien in den verschiedenen Organen bei großer Regelmäßigkeit des Vorkommens im Gehirn hat jedenfalls dazu geführt, daß sich die Forscher bei größeren Reihenuntersuchungen auf die Untersuchung des Gehirns beschränkten, ohne dadurch ein in nennenswertem Maße falsches Bild von dem Vorhandensein der E.-Stadien zu erhalten. Im peripheren Blut gelangen die E.-Stadien auch mitunter

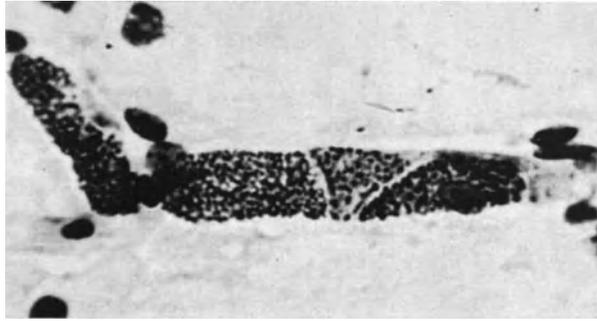


Abb. 2. *P. gallinaceum*. Von mehreren pigmentlosen Schizogonien verstopfte Gehirncapillare. 830 \times .

zur Beobachtung; man findet sie dann entweder als freie Schizonten oder als ein- oder mehrkernige Formen in Wirtszellen, meist Monocyten, eingeschlossen.

Die Intensität des Befalls mit E.-Stadien ist gelegentlich eine ganz außerordentliche; Schizont reiht sich dann oft an Schizont in den Capillaren, wodurch das Lumen der Gefäße auf weite Strecken verstopft werden kann und der histologische Aufbau der inneren Organe fast unkenntlich wird. Eine genaue Bestimmung der Wirtszellen wird dadurch in den meisten Fällen illusorisch [JAMES und TATE (3)].

Die E.-Stadien werden sowohl in blut- als auch in sporoziteninfizierten Hühnern gefunden (BRUMPT, JAMES und TATE, KIKUTH und MUDROW). Die Art der Verimpfung, ob intramuskulär, subcutan, intraperitoneal oder intravenös, ist auf die Tatsache ihres Erscheinens ohne Einfluß, lediglich die Zeit bis zu ihrem Auftreten kann dadurch verlängert oder verkürzt werden. Am frühesten sind die E.-Stadien nach intravenöser Infektion zu finden (DE RITIS). Nach einem Zusammenhang zwischen dem Auftreten und der Menge der E.-Stadien und der Stärke des Blutbefalls hat man bisher vergeblich gesucht. In Hühnern, deren rote Blutkörperchen zu 90—95% parasitiert waren, konnte oft keine einzige pigmentlose Form gefunden werden. BRUMPT folgerte daraus, daß es sich bei der Entwicklung des Plasmodiums in reticuloendothelialen Zellen um eine zufällige Erscheinung handeln müßte, da bei einem normalen Vorgang wohl enge zahlenmäßige Beziehungen zwischen der Infektionsstärke des peripheren Blutes und der des Reticuloendothels zu erwarten wären, wie sie etwa auf dem Höhepunkt des Blutbefalls bei *Haemoproteus columbae* vorhanden sind.

Die Forschungsergebnisse der letzten Zeit haben aber gezeigt, daß doch gewisse Beziehungen bestehen, wenn auch anderer Art, als man bis dahin vermutet hatte, und zwar ergaben sich bestimmte zeitliche Zusammenhänge. So hat sich herausgestellt, daß nach Sporozoiteninfektion die E.-Stadien besonders im Anfang der Erkrankung häufig sind und bei einem sehr hohen Prozentsatz der während der akuten Phase eingegangenen Tiere gefunden werden, wogegen sie bei blutinfizierten Hühnern anfangs nur selten, aber mit erstaunlicher Regelmäßigkeit etwa zwischen dem 20. und 30. Tage nach der Infektion auftreten. Diese zunächst von JAMES (1939) gemachte Beobachtung einer zeitlich verschiedenen Häufung der E.-Stadienfunde nach Sporozoiten- oder Blutinfektion und einer für ihr Erscheinen in blutinfizierten Tieren gewissermaßen „kritischen“

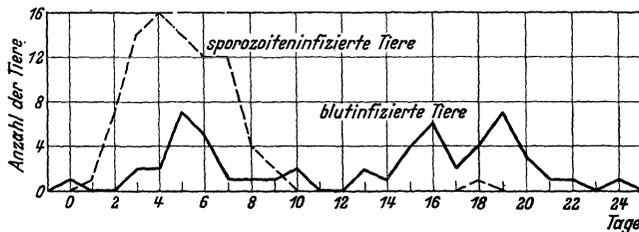


Abb. 3. E.-Stadienfunde bei blut- und sporozoiteninfizierten Hühnern. (Nach JAMES und MUDROW.) Auf der Abszisse sind die Tage nach dem Erscheinen der Blutformen angegeben, an denen die Tiere eingingen bzw. getötet wurden, auf der Ordinate die Zahl der Tiere.

Phase in der 4. Woche nach der Infektion konnte in der Folge von JACOBI, UNGO-MUGDAN, CORRADETTI, DE RITIS und MUDROW bestätigt werden. In der graphischen Darstellung, die Ergebnisse von JAMES und MUDROW zusammenfaßt, ist diese unterschiedliche Verteilung der E.-Stadienfunde bei blut- und sporozoiteninfizierten Tieren wiedergegeben (Abb. 3).

Auf die Erklärung dieser Verschiedenheiten, soweit sie bisher überhaupt möglich ist bzw. versucht wurde, können wir erst eingehen, wenn wir die mit der Sporozoitenentwicklung in Zusammenhang stehenden Fragen besprochen haben. An dieser Stelle beschränken wir uns daher auf die Erwähnung des unterschiedlichen Verhaltens.

P. cathemerium. Bei dem *P. cathemerium* liegen wieder andere Verhältnisse vor, obwohl sie in gewissem Grade den bei *P. gallinaceum* beobachteten ähnlich sind. Als bevorzugter Sitz kann die Leber genannt werden, wenn sie es auch nicht in dem Sinne ist wie bei *P. gallinaceum* das Gehirn. Der Befall mit E.-Stadien ist oftmals ein außerordentlich hoher, so daß neben den Parasiten kaum noch normales Gewebe festzustellen ist. Von der Menge der unpigmentierten Schizogonien vermag Abb. 4 wohl einen Begriff zu geben. Vielfach stehen die anderen Organe, Lunge, Milz und Niere, aber auch die Endothelien der Gehirncapillaren der Leber kaum an Zahl der in ihnen vorhandenen E.-Stadien nach (Abb. 5). Wie bei den beiden anderen Arten treten die E.-Stadien außer nach Sporozoiteninfektion auch nach Verimpfung von Blut und den verschiedenen Organen auf.

Bei unseren serienweisen Organverimpfungen, die von sporozoiteninfizierten Vögeln ihren Ausgang genommen hatten und im Verlaufe von $2\frac{1}{2}$ Jahren über 150 Passagen erreichten, konnten wir im Anfang feststellen, daß die Zahl der

E.-Stadien bei Beginn der Erkrankung mit dem Ansteigen des Blutbefalls wuchs, auf dem Höhepunkt der Blutinfektion ebenfalls ein Maximum erreichte und später mit dem Schwinden der Blutparasiten auch nachzulassen schien [KIKUTH und MUDROW (1 und 2)]. In den späteren Passagen wurden diese Zusammenhänge undeutlich, da die Tendenz der Parasiten zum Befall des Reticuloendothels so stark wurde, daß die Tiere innerhalb von 8 Tagen eingingen, ohne daß es stets schon zu einer ausgeprägten Invasion von Blutformen gekommen war (4). Man könnte in diesem überstürzten Ablauf der Infektion in etwa eine Parallele zu dem von RAFFAELE geschilderten Verhalten des *P. elongatum* sehen.

Nach neueren, unveröffentlichten Befunden hat es den Anschein, als ob die Zusammenhänge zwischen der erythrocytären und der exo-erythrocytären Infektion noch vielseitiger seien und die von uns bisher beobachteten Verhaltensweisen nur Sonderfälle darstellten. Versuche, aus einem sporoziteninfizierten, viele E.-Stadien enthaltenden Vogel durch Leberüberimpfung neue Passagen in Gang zu bekommen, da uns die anderen in der 153. Generation durch Zufall abgerissen waren, führten nämlich in verschiedenen Fällen zu einem Abnehmen der E.-Stadienzahl schon nach der 2. Übertragung, andererseits haben wir aber auch früher mitunter ein plötzliches Ansteigen beobachtet. Das oben erwähnte ausgesprochene Akuterwerden des Krankheitsverlaufes bei unseren E.-Stadienverimpfungen etwa von der 10. Passage ab, über das wir an anderer Stelle eingehend berichtet haben [KIKUTH und MUDROW (4)], hatten wir damals aus einer zunehmenden Anpassung der Plasmodien an das Reticuloendothel und einer daraus resultierenden Anreicherung erklärt. Im Gegensatz dazu mußten wir in einem anderen, über 10 Passagen fortgeführten Versuch die Feststellung machen, daß die erwartete Anreicherung ausblieb. Es handelte sich in diesem Falle um den HARTMAN-Stamm des *P. cathemerium*, der, seit wir ihn 1931 durch HEGNER erhielten, nur durch Blut übertragen wurde (Blut = B-Stamm), während wir den auf den gleichen Ursprung zurückgehenden Zweigstamm, mit dem wir unsere anderen Serienübertragungen ausführten, wechselnd durch Vögel und Mücken schickten (Mücken = M-Stamm). Daß auch in den mit dem Blutstamm beimpften Kanarienvögeln noch E.-Stadien auftreten, konnten wir zwar nachweisen, aber eine stärkere Aktivierung der reticuloendothelialen Infektion durch fortgesetzte Leberverimpfung war, wie wir sahen, hier nicht möglich. Welche Ursachen das eine Mal eine stärkere Vermehrung der E.-Stadien bewirkten, während es in den anderen Fällen nicht dazu kam, bleibt noch zu klären. Wir erkennen daran jedenfalls, daß mit der Entdeckung der E.-Stadien, die zur Lösung mancher Malariaprobleme beitragen kann, wieder eine Reihe anderer Fragen neu auftaucht.

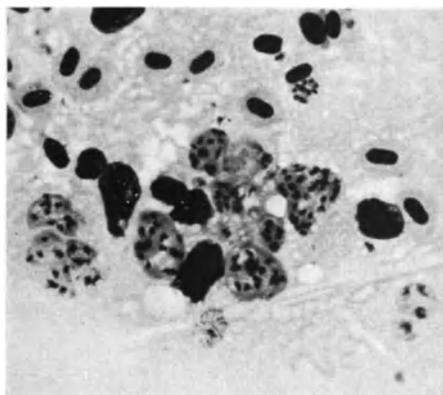


Abb. 4. *P. cathemerium*. E.-Stadienanhäufung in der Leber. 780 ×.

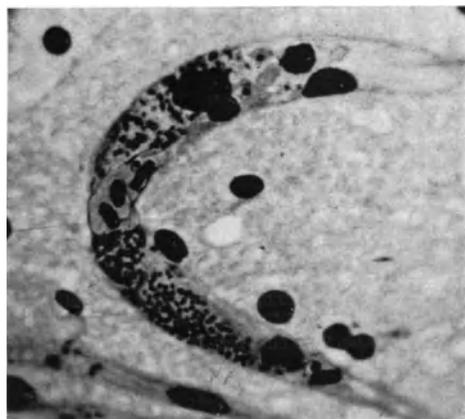


Abb. 5. *P. cathemerium*. Gehirncapillare mit E.-Stadien. 780 ×.

Über die engeren Beziehungen der E.-Stadien des *P. cathemerium* zu den Sporozoiten werden wir, wie bei *P. gallinaceum*, erst in einem besonderen Abschnitt berichten.

***P. circumflexum*.** Mit *P. circumflexum*, das nicht von Mücken der Familie der Culiciden, sondern, wie REICHENOW feststellte, von Theobaldien übertragen wird, haben MANWELL und GOLDSTEIN, die bisher einzigen E.-Stadienbeobachter bei dieser Art, anscheinend nur Blutinfektionen vorgenommen. Sie fanden E.-Stadien in 15 von 21 akuten Fällen, dagegen nur in 1 von 15 chronisch infizierten Vögeln, der einen letal endenden Rückfall erlitten hatte.

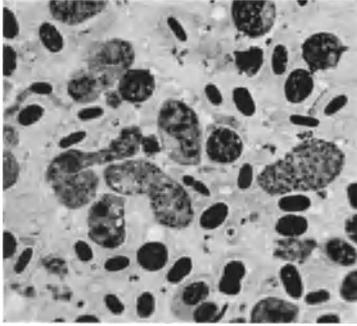


Abb. 6. *P. circumflexum*. E.-Stadienanhäufung in der Lunge. 640 \times .

Die Reihenfolge der Organe nach der Stärke des E.-Stadienbefalls wird wie folgt angegeben: Lunge, Gehirn, Milz, Leber, Knochenmark, Herzmuskel und Ovarien. Im Gegensatz zu den vorher erwähnten Plasmodien stellt hier also die Lunge den Ort der vorzugsweisen Ansiedlung dar (Abb. 6—8).

Im Blut haben die beiden Autoren die *Circumflexum*-Parasiten nie anders als in roten Blutkörperchen gesehen, was insofern erstaunlich ist, als sie in den Organen in freibeweglichen Zellen der weißen Serie zu finden sind. Über die Beziehungen zwischen Blutbefall und Organinfektion erwähnen MANWELL und GOLDSTEIN lediglich, daß es ihnen nicht

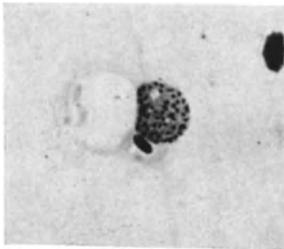


Abb. 7. *P. circumflexum*. Freiliegende pigmentlose Schizogonie. 640 \times .

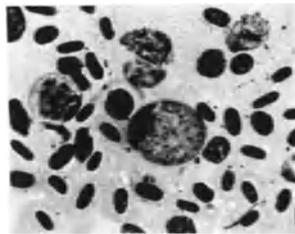


Abb. 8. *P. circumflexum*. Intracelluläre Form aus der Lunge. 640 \times .

(Abb. 6—8 sind aus Präparaten von MANWELL und GOLDSTEIN aufgenommen worden.)

möglich war, E.-Stadien nachzuweisen, ehe die Blutformen zahlreicher wurden. Dann waren die pigmentlosen Formen allerdings oft in sehr großer Menge vorhanden und am ehesten in solchen Vögeln zu finden, welche der Infektion erlegen waren.

***P. relictum*.** Über die E.-Stadienfunde bei *P. relictum* gehen die Beobachtungen der einzelnen Untersucher teilweise auseinander. RAFFAELE, dessen Befunde wir bestätigen konnten, sah die pigmentlosen Formen nur nach Sporozoiten-, nie nach Blutinfektion, obwohl er auch diese Möglichkeit unter gewissen Umständen für gegeben hält. Der erste, der ihr tatsächliches Vorkommen auch in blutinfizierten Tieren bewies, war CORRADETTI. Eine Bestätigung seines Befundes stellen die Untersuchungsergebnisse von HEGNER

und WOLFSON dar, die bei dem Capistranistamm von *P. relictum* „Toxoplasma-like parasites“ fanden, und die von TADDIA und VIERO, welche über das Vorkommen der E.-Stadien in mit Relictum-Blut infizierten Sperlingen berichten. MANWELL und GOLDSTEIN erwähnen gleichfalls, daß sie E.-Stadien des *P. relictum* nach Blutinfektion nachweisen konnten. Auch RODHAIN gelang die Bestätigung, da das Pinguinplasmodium, das nach seinen Untersuchungen mit *P. relictum* wohl identisch ist, nach einigen E.-stadienlosen Kanarienvogelpassagen bei Rückübertragung auf den Pinguin wieder E.-Stadien ausbildete.

Nach beiden Infektionsmethoden sind bei Kanarienvögeln und Sperlingen die E.-Stadien des *P. relictum* in den Organen verhältnismäßig selten, im Gegensatz zu den bisher besprochenen Vogelmalariaarten. Nach Sporozoiteninfektion sind sie auch nur im Initialstadium der Erkrankung, d. h. zur Zeit des Erscheinens der Blutformen, einigermaßen gut zu finden (Abb. 9), während man sie im vorgeschrittenen Krankheitsstadium oder bei Vögeln, die an der Infektion zugrunde gingen, nur ausnahmsweise zu Gesicht bekommt. Über ihr zeitliches Auftreten in blutinfizierten Vögeln liegen noch keine Angaben vor. Der RODHAINsche Stamm des *P. relictum* stellt insofern eine Ausnahme dar, da in den sporozoiten- und blutinfizierten Pinguinen die E.-Stadien in großer Zahl gefunden wurden. Sie

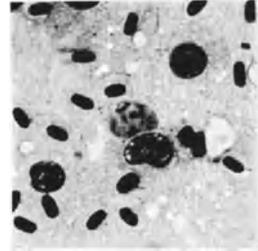


Abb. 9. *P. relictum*. E.-Stadium aus der Leber nach Sporozoiteninfektion. 640 \times . (Aus einem Präparat von RAFFAELE.)

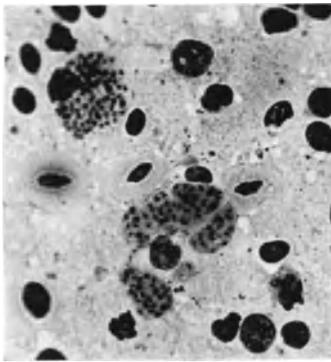


Abb. 10. *P. relictum* (Pinguinstamm). Freie und intracelluläre Schizogonien aus der Leber. 640 \times . (Aus einem Präparat von RODHAIN.)

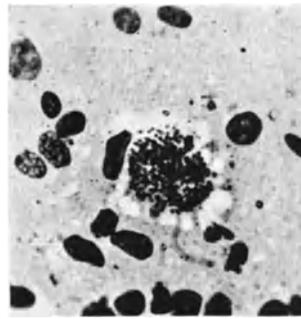


Abb. 11. *P. relictum*. Große intracelluläre Form aus der Leber. 640 \times . (Aus einem Präparat von RODHAIN.)

kamen am häufigsten in Lunge und Leber vor (Abb. 10 u. 11) und waren auch im Herzblut vorhanden. Infolge der Spärlichkeit der Befunde bei den übrigen *P. relictum*-Stämmen ist bei diesen vorläufig auch kaum eine besondere Vorliebe für bestimmte Organe erkennbar. RAFFAELE fand sie am ehesten in Leber und Milz, dagegen seltener im Knochenmark. Gegenüber den anderen Plasmodienarten dominiert bei *P. relictum* im allgemeinen die sich im Blut abspielende Phase zahlenmäßig ganz außerordentlich über die außerhalb der roten Blutkörperchen stattfindende Entwicklung.

Über die E.-Stadien des *P. nucleophilum* lassen sich noch keine genaueren Angaben machen, da HEGNER und WOLFSON erst zwei positive Vögel fanden. Der eine wies E.-Stadien in Gehirn, Lunge, Leber, Milz, Niere und Knochenmark auf, bei dem anderen waren sie nur in Leber und Lungen vorhanden. Ein Vergleich mit den anderen Plasmodien ist also vorerst unmöglich; ebensowenig lassen die spärlichen Befunde bei der menschlichen Malaria bisher einen solchen Vergleich zu.

Die Wirtszellen der E.-Stadien.

Als Wohnsitz der unpigmentierten Phase der Plasmodien werden von den verschiedenen Untersuchern ganz allgemein weiße Blutzellen der verschiedensten Art, Endothelzellen der Capillaren und bewegliche wie festsitzende Elemente des RES. angegeben. Sehen wir uns die einzelnen Malariaarten daraufhin genauer an, so können wir auch hier in dem Vorkommen in verschiedenen Zellen zwar gewisse Unterschiede feststellen, im ganzen ist aber doch eine weitgehende Übereinstimmung in der Auswahl der Wirtszellen vorhanden. Eine gewisse Sonderstellung scheint nur das amerikanische *P. elongatum* nach HUFFS und BLOOMs Angaben einzunehmen, das außer in den zu der roten Serie gehörigen Stadien der Blutkörperchen auch in sämtlichen Elementen der weißen Serie anscheinend zusagende Entwicklungsbedingungen findet. Besonders auffällig erscheint das Vorkommen in Plasmazellen, Granulocyten (pseudoeosinophilen) wie in Thrombocyten. Plasmodienbefunde in Thrombocyten finden wir bei anderen Vogel-malariaarten nirgends erwähnt¹, in granulären Leukocyten beobachteten dagegen MANWELL und GOLDSTEIN E.-Stadien des *P. circumflexum*, und wir sahen bei *P. cathemerium* ein einziges Mal eine Einkernform in einem eosinophilen Leukocyten [nicht pseudoeosinophil, wie in der betreffenden Arbeit — KIKUTH und MUDROW (3) — irrtümlich vermerkt wurde].

Unter den beweglichen E.-Stadienwirtszellen wird aber bei allen Arten der weitaus größte Teil von großen und kleinen Lymphocyten, Monocyten, Makrophagen und freien Histiocyten gestellt. Von ihnen sind im allgemeinen wieder die Monocyten die meistbefallenen. Im Blut *cathemerium*infizierter Kanarienvögel können aber in schweren Fällen kurz vor dem Exitus auch die oft mit E.-Stadien aller Entwicklungsstufen beladenen Histiocyten mit wabigem Plasma und regellosen Umrissen an Zahl beträchtlich zunehmen. Außer in Leukocyten und freibeweglichen reticuloendothelialen Zellen kommen die E.-Stadien innerhalb der Organe auch in fixen Gewebszellen vor. Die bedeutsame Rolle, welche die Endothelzellen der Gehirncapillaren als Substrat für die Entwicklung der E.-Stadien insbesondere des *P. gallinaceum* und *P. cathemerium* spielen, wird schon aus Ausstrichpräparaten ersichtlich, während zur Klärung der Verhältnisse in den anderen Organen ein Studium von Schnittpräparaten günstiger ist, wie es JAMES und TATE bei *P. gallinaceum* unternommen haben. In Milz und Leber sahen sie E.-Stadien gleichfalls in Endothelzellen, welche die Sinus begrenzten, in der Lunge waren sie ebenfalls in solchen Zellen zu finden wie auch in den Wandzellen der Alveolen. In der Leber stellen zudem die KUPFFERSchen Sternzellen einen hohen Prozentsatz der Wirtszellen, was auch RODHAIN für die Pinguin-E.-Stadien angibt.

¹ Wir beobachteten vor einiger Zeit je ein parasitiertes Blutplättchen bei *P. cathemerium* und bei *P. gallinaceum*.

Von verschiedenen Seiten, vor allem von CORRADETTI, war angezweifelt bzw. bestritten worden, daß es sich bei den als reticuloendothelialer Herkunft bezeichneten Wirtszellen tatsächlich um dem RES. angehörige Zellelemente handelt. Sein Widerspruch bezog sich allerdings vor allem auf die von RAFFAELE als reticuloendotheliale Elemente beschriebenen Wirtszellen des *P. elongatum*, die CORRADETTI nach Durchsicht der Originalpräparate für Vorstadien der roten Blutkörperchen hält. Es dürfte sich erübrigen, in unserem Zusammenhang auf die von einzelnen Forschern verschieden weit gezogene Fassung des Begriffs *Reticuloendotheliales System* näher einzugehen und auf die Frage, ob die Zuordnung bestimmter Zellen zu diesem System vorwiegend an Hand physiologischer oder morphologisch-färberischer Eigenschaften zu treffen sei. Uns scheint, daß beide Methoden, diejenige der Vitalfärbung, welche über die phagocytäre Funktion der Zellen Aufschluß gibt, und die der üblichen histologischen Färbung, welche einen morphologischen Vergleich mit andersartigen Zellelementen gestattet, für die Erkennung und Abgrenzung zum RES. gehöriger Zellen brauchbar und notwendig sind. Andererseits sind wir mit VERNEY einer Meinung, daß es weniger wichtig ist, ob die Zellen, in denen die pigmentlosen Schizogonien vorkommen, zum RES. gehören, als daß die Plasmodien überhaupt in anderen Zellen als den roten Blutkörperchen zu leben und sich dort auch zu entwickeln vermögen. Diese Entdeckung erscheint jedenfalls wesentlicher und fruchtbarer als eine Diskussion über die Definition und Abgrenzung des betreffenden Gewebekomplexes. Abgesehen davon ist aber durch neuere, unten angeführte Untersuchungen von SCHULEMANN und Mitarbeitern der Nachweis erbracht worden, daß die E.-Stadien tatsächlich in Zellen vorkommen, die auch bei engster Begriffsbestimmung zum RES. gerechnet werden.

Von mehreren Untersuchern sind bei der Vogel malaria Versuche unternommen worden, um auf beiden Wegen, auf Grund färberischer, also morphologischer, *und* physiologischer Indizien ein Bild zu gewinnen von der Ausdehnung des gesamten, eine phagocytierende Tätigkeit ausübenden Zell- und Gewebekomplexes beim Vogel, also des RES. im engeren Sinne, und um die mögliche Bedeutung, die dieses Zellsystem für die exo-erythrocytäre Entwicklung der Malariaparasiten besitzt, kennen zu lernen. TORRIOLI, der zwar nicht mit Vitalfarbstoffen arbeitete, sondern die Speicherung von Malariapigment als Beweis für die phagocytäre Funktion der Zellen ansah, kam dabei zu folgenden Ergebnissen:

Das Endothel der Sinus entfaltet eine eindeutige, wenn auch bisweilen schwache phagocytierende Tätigkeit. Im Gegensatz dazu ist von einem Phagocytoseprozeß bei den Gefäßendothelien absolut nichts zu bemerken. Sowohl in der Milz als auch in der Leber sind die Anzeichen einer Zerstörung parasitenbefallener Erythrocyten sehr bemerkenswert und bestätigen immer mehr die Vermutung, daß dieser Prozeß eines der Mittel ist, deren sich der Organismus im Kampf gegen die Malaria bedient [was früher unter anderem schon GOLGI zum Ausdruck brachte (S. 6)].

Auf Veranlassung von SCHULEMANN hat ESSMEYER mit Hilfe von ein- und mehrmaligen intravenösen Injektionen einer Trypanblaulösung Untersuchungen über den Umfang des RES. beim Huhn durchgeführt. Er stellte dabei fest, daß sich das normale RES. in seinem Aufbau nicht wesentlich von dem der Säugetiere unterscheidet. In den Endothelzellen der Gehirn- und Nierencapillaren war nie eine Speicherung nachzuweisen, woraus hervorgeht, daß diese Zellen auch beim Huhn nicht zum RES. gehören. In allen Organen fanden sich freie Histiocyten, die mit feinen oder groben Farbstoffgranula beladen waren. Eine Farbstoffspeicherung durch festsitzende Zellen war erkennbar in der Leber bei den KUPFFERschen Sternzellen, auch bei einem Teil der Leberzellen selbst, in der Milz bei den Endothelzellen der Venen bzw. der Sinusräume, in der Lunge nur hier und da bei einigen Zellen im Zwischengewebe und in der Niere in den Epithelien der Hauptstücke der Tubuli contorti. Die Befunde an den übrigen Organen interessieren uns hier weniger. Dagegen erscheint es wesentlich, daß bei den Blutelementen weder in den Erythrocyten noch in den Leuko-

cyten, Lymphocyten, Plasmazellen und Mastzellen je Farbstoffkörnchen nachzuweisen waren. Die Ergebnisse ESSMEYERS decken sich also, was die phagocytäre Funktion der Sinuszellen im Gegensatz zu der der Gefäßendothelien angeht, im wesentlichen mit den auf andere Weise gewonnenen Befunden von TORRIOLI. Durch einmalige Farbstoffinjektion ließ sich das RES. gewissermaßen in seinem zur Zeit der Injektion bestehenden Funktionszustand darstellen, während wiederholte Einspritzungen zu einer Reizung des RES. führten, die an einer Ausdehnung des gesamten Systems, vermehrter Speicherung in den einzelnen Zellen und der Entstehung zahlreicher freier Histiocyten erkennbar war.

Nachdem diese Versuche zunächst einen Überblick über Ausdehnung und Verhalten des reticuloendothelialen Gewebes *gesunder* Hühner gegeben hatten, wurde von SCHULEMANN und seinen Mitarbeitern die Wirkung vitalfärbender Stoffe und kolloider Palladiumlösungen auf das RES. *malaria*kranker Hühner studiert. Die durch mehrfache Palladiuminjektionen bewirkte Reizung des RES. führte zu einem außerordentlich heftigen E.-Stadienbefall bei einer merklich abgeschwächten Blutinfektion. Wie durch die histologische Untersuchung gezeigt werden konnte, entwickelten sich die E.-Stadien tatsächlich in Zellen des RES., und zwar entweder in den phagocytierenden Endothelzellen der Milz und Leber sowie anderer Organe, oder aber in freien Histiocyten, was das gleichzeitige Vorhandensein von Palladiumkörnchen in diesen Zellen einwandfrei bewies. Nach den Vorstellungen von SCHULEMANN und KNOCHKE gelangen die pigmentlosen Schizogonien mit den Wanderzellen oder, falls ihre Wirtszelle zugrunde gegangen ist, als freie Gebilde in die Capillargefäße des Gehirns und der übrigen Organe, wo sie sich in den Endothelzellen weiterentwickeln. Damit dürfte aber die Frage nach der Natur der E.-Stadienwirtszellen im wesentlichen geklärt sein.

Die Stellung der E.-Stadien im Entwicklungszyklus der Plasmodien.

Die Beziehungen zu den Sporozoiten.

Von den Überlegungen, die sich mit der Genese der E.-Stadien und ihren möglichen Zusammenhängen mit den anderen Erscheinungsformen der Malaria-parasiten, den Sporozoiten und den Stadien in den Erythrocyten beschäftigen, sei zunächst die Frage nach ihrem Verhältnis zu den Sporozoiten besprochen. Auf die Tatsache, daß sie oft gerade im Anschluß an eine Sporozoiteninfektion auftreten und dann leichter oder auch früher zu beobachten sind als nach einer Infektion mit Blutformen, wurde schon bei Besprechung der einzelnen Malariaarten hingewiesen, ebenso auf die Vermutung, die RAFFAELE an ihr frühzeitiges Erscheinen knüpfte. Diese Annahme, der auch wir uns anschlossen, sah in den pigmentlosen, reticuloendothelialen Schizogonieformen die ersten Entwicklungsstadien der Sporozoiten im Wirbeltier. Sie erschien zwar auch aus verschiedenen anderen Gründen wahrscheinlich — mit den vermeintlichen Gegenbeweisen, die einzelne Autoren gegen sie geltend machen, werden wir uns später noch befassen —, aber ein triftiger experimenteller Beweis konnte erst in der letzten Zeit dafür erbracht werden. Es gelang uns nämlich, bereits kurze Zeit nach der Sporozoiteninfektion, und zwar während der negativen Phase des Blutes, noch ehe die Blutformen in Erscheinung traten, an der Impfstelle und vereinzelt in den Organen ein- bis vielkernige Stadien aufzufinden, die mit den E.-Stadien morphologisch absolut identisch sind. Ihr Nachweis, der zuerst bei *P. cathemerium*

glückte, konnte bald darauf auch für das *P. gallinaceum* geführt werden [KIKUTH und MUDROW (5—7)]. Ehe wir jedoch auf die Versuche näher eingehen, die zur Entdeckung dieser Frühstadien der Sporozoitenentwicklung Anlaß gaben, seien noch einmal kurz zusammenfassend die Gründe angeführt, die bisher schon auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Sporozoiten und E.-Stadien hinwiesen.

Wie wir früher ausführlich darlegten, konnte bei einer wachsenden Anzahl von Malariaarten der Nachweis einer nichtinfektiösen Phase des Blutes sporozoiteninfizierter Individuen erbracht werden, während der die Organe, insbesondere die Impfstelle, die Malaria übertrugen, also infektiöse Stadien der Malariaparasiten enthalten mußten. Diese Tatsache, mit der die auf SCHAUDINNS Beobachtung gegründete Auffassung von der direkten Sporozoitenumwandlung in die Blutformen unvereinbar war, stützte daher die Annahme von einer nicht in den roten Blutkörperchen, sondern in andersartigen Zellen sich abspielenden Entwicklung der Sichelkeime. Als nun die Entwicklungsfähigkeit der Plasmodien außerhalb der Erythrocyten im Innern von Gewebszellen erkannt wurde, lag natürlich der Gedanke nahe, daß diese in allen Organen, auch an der Impfstelle, und dort zuweilen in besonders großer Zahl vorkommenden E.-Stadien die vermuteten Initialformen der Sporozoitenentwicklung und damit das während der negativen Phase des Blutes in den Organen vorhandene infektiöse Agens darstellten.

Bei *P. elongatum* konnte RAFFAELE beobachten, daß in Vögeln, die nach einer durch Sporozoiten gesetzten Infektion eingegangen waren, oftmals kaum Blutformen vorhanden waren bei einem heftigen Befall der inneren Organe mit unpigmentierten Stadien. RODHAIN sah ein gleiches bei einem sporozoiteninfizierten Pinguin, wodurch die Vermutung, daß der reticuloendotheliale Zyklus der Entwicklung in den roten Blutkörperchen vorausgeht, bestärkt wurde. In demselben Sinne wurde die Tatsache gedeutet, daß die E.-Stadien des *P. relictum* gerade in sporozoiteninfizierten Tieren vorkommen und daß sie gegen Ende der Inkubationszeit am besten und am zahlreichsten nachweisbar sind. Wir erinnern uns ferner daran, daß auch die ersten wenigen, bei der menschlichen Malaria gefundenen einwandfreien pigmentlosen Stadien am Ausgang der Inkubation nachgewiesen wurden. Bei dem *P. gallinaceum* spricht schließlich auch der Umstand, daß die E.-Stadien nach Sporozoiteninfektion wesentlich früher zu finden sind als nach Blutinfektion, und zwar in einem außerordentlich hohen Prozentsatz der Tiere, gleichfalls zugunsten ihrer unmittelbaren Herkunft von den Sporozoiten.

In fast all diesen Fällen waren aber neben den reticuloendothelialen Formen schon Erythrocytenparasiten vorhanden, so daß den Befunden noch die letzte Beweiskraft fehlte. Diese konnte erst solchen Versuchsergebnissen innewohnen, welche den Nachweis von E.-Stadien bereits im Frühstadium der Inkubation ermöglichten. Einige wenige Einzelangaben lagen darüber allerdings schon vor. So hatte RAFFAELE (14) in der Leber eines Kanarienvogels, der 7 Stunden zuvor mit einer massiven Dosis von Sporozoiten infiziert worden war, in einer monocytenartigen Zelle ein abgerundetes (arrotondato) Gebilde gesehen, das nach dem Aussehen von Chromatin und Plasma zu schließen, ein Sporozoit in der ersten Phase der Umwandlung zu sein schien. Uns war es früher schon einmal gelungen, in einem Kanarienneibchen, das mit großen Mengen

von Sporozoiten des *P. cathemerium* (aus dem Mückenstamm, s. S. 39) intramuskulär beimpft worden war, 48 Stunden nach der Infektion an der Impfstelle eine Anzahl einwandfreier unpigmentierter Formen vom Einkernstadium bis zur 11kernigen Schizogonie aufzufinden, ohne zu diesem Zeitpunkt schon Blutformen nachweisen zu können. Außerdem wies dieser Vogel in der Leber noch ein freiliegendes einkerniges und ein ebensolches vierkerniges Stadium auf, sowie in einem Monocyten in der Lunge eine gleichfalls einkernige Form. Dieser Befund stand aber lange vereinzelt da; es glückte uns nicht, ihn zu reproduzieren, zudem erschien auch die Zeitspanne von 48 Stunden zwischen der Injektion der Sporozoiten und dem Auftreten der E.-Stadien noch zu groß, um aus ihm bindende Schlüsse auf einen ursächlichen Zusammenhang ziehen zu können. Dies zu tun, halten wir erst für berechtigt, seitdem es möglich war, die Stadien noch früher und in systematischer Reihenfolge nachzuweisen.

Wir infizierten wiederum mit einer Kochsalz-Sporozoi tenaufschwemmung von *P. cathemerium* (zerriebene Mücken-Kopf-Bruststücke) — diesmal allerdings aus dem alten Blutstamm (s. ebenfalls S. 39) dessen noch erhaltene Entwicklungsfähigkeit in Mücken wir zuvor festgestellt hatten. 7 Kanarienweibchen erhielten in beide Brustseiten je 0,2 ccm der Sporozoitensuspension, 6 von ihnen wurden nach unterschiedlichen Zeitabschnitten getötet. Ihr in physiologischer Kochsalzlösung aufgefangenes Blut wurde je 2 weiteren Vögeln intramuskulär appliziert. Von der Impfstelle der einen Brustseite stellten wir Tupfpräparate her, die der anderen wurde fein zerrieben und in Kochsalzlösung aufgeschwemmt wiederum je 2 gesunden Vögeln intramuskulär verabreicht. Außer dem Impfstellenpräparat fertigten wir noch von verschiedenen Organen der getöteten Vögel Ausstrich- und Tupfpräparate an, die mit GREMSA-Lösung nach Art der Blutausrich e gefärbt wurden.

Tabelle 3. Malariaübertragung aus sporozoiteninfizierten Vögeln.

| Vogel | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------|-----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| getötet nach | | | 16 Std. | 24 Std. | 40 Std. | 48 Std. | 64 Std. | 72 Std. |
| Impf- ergebnis | Blut | Vogel 1 | — | — | — | — | — | — |
| | | Vogel 2 | — | — | — | — | — | — |
| | Impf- stelle | Vogel 1 | — | — | + | — | — | + |
| | | Vogel 2 | — | — | + | + | — | + |

Der Ausgang der Überimpfung ist aus Tabelle 3, das Ergebnis der mikroskopischen Durchmusterung der Präparate aus Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 4. E.-Stadienfund e bei sporozoiteninfizierten Vögeln.

| Vogel | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| getötet nach | 16 Std. | 24 Std. | 40 Std. | 48 Std. | 64 Std. | 72 Std. |
| Gehirn | — | — | — | — | — | — |
| Lunge | — | — | — | — | — | — |
| Leber | — | — | — | — | — | — |
| Milz | — | — | — | + | — | — |
| Niere | — | — | — | — | — | — |
| Halslymphdrüse | — | — | — | — | — | — |
| Impfstelle | + | — | + | + | + | — |

Ergänzend sei noch hinzugefügt, daß das Blut des Kontrollvogels nach 96 Stunden biologisch positiv wurde (2 damit beimpfte Vögel erkrankten), nach 120 Stunden waren auch im Mikroskop Blutformen nachweisbar. Nach

weiteren 3 Tagen töteten wir auch dieses Tier. In Leber, Milz und Niere fanden wir einige E.-Stadien, an der Impfstelle waren sie etwas zahlreicher.

Das Ergebnis der Impfversuche entspricht im großen und ganzen durchaus dem, was von früheren Versuchen ähnlicher Art, auch von anderen Autoren bekannt war (vgl. das in früheren Abschnitten Gesagte). Die negative Phase des Blutes währte mindestens 72 Stunden — nach 96 Stunden infizierte das Blut des Kontrollvogels —, und während dieser Zeit war eine Malariaübertragung mit Impfstellenmaterial mehrfach, nach 40, 48 und 72 Stunden, erfolgreich. Daß sie nicht in allen Fällen glückte, scheint uns an technischen Unzulänglichkeiten gelegen zu haben. Das Muskelgewebe läßt sich schlecht verreiben, ein Teil blieb in den Maschen des dazu benutzten feinen Drahtsiebes hängen, so daß möglicherweise nur ein kleiner, zur Infektion unzureichender Teil der Sporozoiten oder ihrer Abkömmlinge in die beimpften Vögel gelangte. In einem Wiederholungsversuch ging auch die Brustmuskelpfung nach 24 Stunden an.

Die Stadien, die unserer Überzeugung nach den Erfolg der Impfstellübertragungen bedingten, fanden wir hauptsächlich in den mikroskopischen Präparaten der Brustmuskulatur. Die zwischen beiden Tabellen vorhandenen Unstimmigkeiten in bezug auf den biologischen und den mikroskopischen Nachweis infektiöser Entwicklungsstadien der Sporozoiten lassen sich zweifellos aus der Tatsache erklären, daß zu beiden Nachweismethoden *verschiedene* Impfstellen desselben Vogels verwendet wurden. Und die lückenhaften mikroskopischen Befunde in der Impfstellmuskulatur und mehr noch in den Organen der verschiedenen Vögel spiegeln nur die Schwierigkeiten wider, die sich einer erfolgreichen Suche nach diesen Frühstadien der Sporozoitenentwicklung entgegenstellen. Es kann nicht zweifelhaft sein, daß auch an den Impfstellen der Vögel 2 und 6 E.-Stadien vorhanden waren, doch hatten wir offenbar in diesen beiden Fällen beim Präparieren die günstigsten Stellen verfehlt. Spielt schon bei der Brustmuskulatur das Finderglück eine Rolle, so scheint ein positiver Befund in den Organen noch weit stärker vom Zufall abzuhängen, da sich die Sporozoiten und ihre Abkömmlinge hier auf einen um vieles größeren Raum verteilen.

Die Abb. 12—18 geben einige von den in den Impfstellpräparaten gefundenen Formen wieder. Das Plasma, das bei verschiedenen kräftig blau gefärbt ist, weist bei anderen einen helleren, ins Graue spielenden Farbton auf, die Struktur erscheint entweder ziemlich homogen oder mehr vakuolig. Der Kern hat eine im ganzen etwas leuchtendere rote Farbe als die Kerne der Vogelzellen und ist rundlich oder unregelmäßig gestaltet, je nach der Phase, in der er sich befindet.

16 Stunden nach der Infektion waren nur einkernige Gebilde vorhanden von runder oder ovaler Gestalt, die bis auf wenige intracelluläre sämtlich frei im Ausstrich lagen. Nach 40 Stunden waren gleichfalls noch alle Stadien einkernig, sie lagen nun aber zum allergrößten Teil im Innern von Zellen, oft sogar zu mehreren. 8 Stunden später, also 48 Stunden nach der Injektion der Sporozoiten, fanden sich nun neben vereinzelt Formen mit nur einem Kern in der Mehrzahl Teilungsstadien, von denen die am weitesten vorgeschrittene Form 5 Kerne enthielt. In dem gleichen Vogel sahen wir in der Milz ein extracelluläres Einkernstadium. Der nach 64 Stunden getötete Vogel 5 wies schließlich vielkernige E.-Stadien auf.

Die Wirtszellen der E.-Stadien besaßen einen großen Kern von meist unregelmäßiger Form und ein zartgefärbtes, sehr vakuolenreiches Plasma. In vielen von ihnen und auch in entsprechenden, keine Parasiten enthaltenden Zellelementen fanden wir größere und kleinere rundliche dunkelblaue bis schwarze

Körnchen, die auch extracellulär massenhaft vorkamen. Es handelt sich bei ihnen sehr wahrscheinlich um Detritus aus den Mücken, der von den Zellen teilweise schon phagocytiert worden war.

Mit diesen Befunden bei *P. cathemerium* stimmen die Ergebnisse, die wir in verschiedenen Versuchen an mit *P. gallinaceum* infizierten Küken erzielen konnten, restlos überein. Bis zu 8—9 Stunden nach der Infektion haben wir noch zahlreiche unveränderte Sporozoiten gefunden, nach 24 Stunden dagegen waren einkernige freie und intracelluläre E.-Stadien, sowie auch eine Zweikernform vorhanden. Nach 48 und 72 Stunden waren weitere Kernteilungen vor

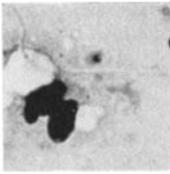


Abb. 12. *P. cathemerium*. Einkerniges freilegendes Stadium 16 Stunden nach Sporozoiteninfektion. 700×.

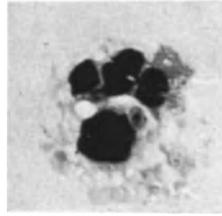


Abb. 13. *P. cathemerium*. Einkerniges, intracelluläres Stadium 40 Stunden nach Sporozoiteninfektion. 700×.

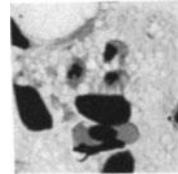


Abb. 14. *P. cathemerium*. Drei Einkernformen, 48 Stunden nach Sporozoiteninfektion. 700×.

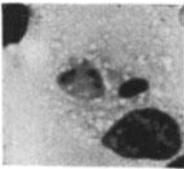


Abb. 15. *P. cathemerium*. Zweikerniges E.-Stadium, 48 Stunden nach Sporozoiteninfektion. 700×.

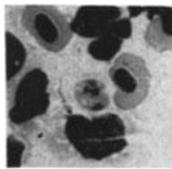


Abb. 16. *P. cathemerium*. Dreikernstadium, 48 Stunden nach Sporozoiteninfektion. 700×.

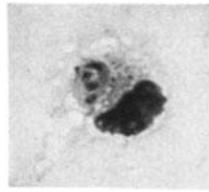


Abb. 17. *P. cathemerium*. Vierkerniges, intracelluläres E.-Stadium, 48 Stunden nach Sporozoiteninfektion. 700×.

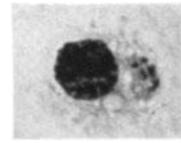


Abb. 18. *P. cathemerium*. Fünfkerniges, intracelluläres E.-Stadium, 48 Std. nach Sporozoiteninfektion. Etwa 700×.

sich gegangen, die bis zur 8-Kernigkeit geführt hatten. In dem letzten, nach 96 Stunden präparierten Hühnchen fanden wir außer vielkernigen, zum Teil im Zerfall begriffenen Schizogonien eine außerordentlich große Zahl von einkernigen Merozoiten, oft zu 3, 4 und mehr innerhalb einer Zelle: ein Neubefall war also bereits erfolgt.

Inzwischen haben SCHULEMANN und SPIES unsere Beobachtungen bei *P. gallinaceum* bestätigt. Sie sahen bereits nach 24 Stunden Vierkernstadien, und nach 40 und 65 Stunden waren nebeneinander Vierkernstadien und Formen mit sehr vielen Kernen im gleichen Präparat zu finden. Auch in ihren Versuchen zeigte sich also, daß die Entwicklung der einzelnen Parasiten sehr verschieden schnell vor sich gehen muß. Die jüngsten Stadien wiesen eine mehr graublau Färbung des Protoplasmas auf. Auch hier waren die pigmentfreien Formen teils extracellulär, teils intracellulär gelegen. Die Tiere, an denen SCHULEMANN und SPIES ihre Untersuchungen durchführten, waren durch subcutane Injektionen von kolloidem Palladium oder Dianilviolett BE, einem sauren, schwer diffundiblen Azofarbstoff vorbehandelt worden und wiesen an den so vorbehandelten, durch

die Färbung kenntlichen Stellen, in welche die Sporozoitenaufschwemmung injiziert wurde, vitalgefärbte Histiocyten in großer Zahl auf. Auch im Protoplasma der Zellen, in denen die Parasiten lagen, fanden sich stets Granula von Dianilviolett oder Palladium, so daß damit ihre Natur als Histiocyten, d. h. als Elemente des RES., die wir nur vermuten konnten, einwandfrei bewiesen ist. Aus der Gleichheit der Wirtszellen geht also, ebenso wie aus der sonstigen morphologischen und färberischen Übereinstimmung hervor, daß es sich bei den E.-Stadien und den pigmentlosen Frühstadien der Sporozoitenentwicklung um identische Formen handeln muß.

Nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen besteht kein Zweifel mehr daran, daß die Entwicklung der Malariaparasiten von den Sporozoiten zu den Formen in den roten Blutkörperchen über die pigmentlosen reticuloendothelialen Stadien erfolgt, *daß die frühesten E.-Stadien also mit den Sporozoiten in unmittelbarem, genetischem Zusammenhang stehen.* Den direkten Vorgang der Umwandlung bzw. solche Stadien, die gerade in dieser Umwandlung begriffen waren, haben wir allerdings im mikroskopischen Präparat noch nicht gesehen, da wir noch nach $7\frac{1}{2}$ —9 Stunden nur Sporozoiten, und zwar solche von typischem Aussehen fanden, 8 Stunden später aber nur ovale oder mehr rundliche Einkernformen der E.-Stadien. Wir sind aber überzeugt, daß es lediglich eine Frage der Zeit und des Finderglückes ist, bis auch diese Phase nachgewiesen wird.

Neue Vorstellungen über die Sporozoitenentwicklung.

Über den Verlauf der Sporozoitenentwicklung haben wir uns auf Grund der vorliegenden Daten folgende Vorstellungen gebildet. Werden die Sichelkeime auf natürlichem Wege durch die Mücke oder künstlich in den Wirbeltierkörper eingebracht, so gelangen sie, falls sie direkt in ein Gefäß injiziert wurden, mit dem Blutstrom in kurzer Zeit in den ganzen Körper. Aus der Tatsache der raschen Abnahme der Blutinfektiosität ist aber zu folgern, daß die Sporozoiten aus dem Kreislauf sehr schnell verschwinden, und zwar werden sie wahrscheinlich durch bewegliche oder festsitzende Elemente des RES. als Fremdkörper abgefangen. Vermöge besonderer Abwehrkräfte widerstehen sie jedoch den Verdauungsfermenten der Phagocyten und entwickeln sich in ihnen zu E.-Stadien weiter. Hat die Mücke, wenn sie den sporozoitenhaltigen Speichel injiziert, nicht sofort ein Gefäß getroffen, oder ist die Sporozoitenaufschwemmung intramuskulär gespritzt worden — auch hierbei könnten jedoch einzelne Sichelkeime unmittelbar in ein verletztes Gefäß gelangen —, so besteht die Möglichkeit, daß die Sporozoiten in der Umgebung der Impfstelle verbleiben. Ein Teil wird möglicherweise auch durch den Lymphstrom langsam fortgeschwemmt und gerät dann auf diese Weise in die verschiedenen Organe. Vielleicht werden die an der Injektionsstelle verbliebenen Sporozoiten von durch den Stich alarmierten Wanderzellen schon bald und noch als Sporozoiten einverleibt, vielleicht auch erst, nachdem bereits ein Formwandel eingetreten ist. Da ein Transport auch vorgeschrittener Entwicklungsstadien durch ihre beweglichen Wirtszellen nicht unwahrscheinlich ist, ergeben sich für die Parasiten also die verschiedensten Möglichkeiten, innerhalb des Wirbeltierkörpers verteilt zu werden.

Wir müssen wohl annehmen, daß die Sporozoiten unter Aufnahme von Flüssigkeit langsam aufquellen, wobei ihre bisherige langspindelförmige Gestalt in eine

rundlich-ovoide übergeht. Auch der Kern erfährt dabei eine gewisse Veränderung und Vergrößerung. Dieser mit einem Formwandel verbundene Entwicklungsbeginn vollzieht sich aber offenbar erst nach einer gewissen Latenzzeit — wir sehen ja nach etwa 9 Stunden noch unveränderte Sporozoiten — und die Entwicklung selbst verläuft bei einzelnen Individuen auch verschieden rasch, was aus dem Nebeneinandervorkommen von Stadien mit sehr verschiedener Kernzahl hervorgeht (vgl. auch SCHULEMANN und SPIES).

Die Vermutung, daß der allmählich einsetzenden Entwicklung der Sporozoiten ein Latenzstadium vorausgeht, gründet sich nicht nur auf die bei den Malaria-Parasiten vorliegenden Befunde, sondern sie ist nach Ansicht von REICHENOW um so mehr gerechtfertigt, wenn man die Verhältnisse bei den den Plasmodien nahe verwandten Coccidien zum Vergleich heranzieht. Hier wie dort ist der Sporozoit ein Dauerstadium, das erst nach längerer Zeit in dem neuen Wirt zur Weiterentwicklung schreitet. Dieser Auffassung fügt sich auch der Befund von BOYD und KITCHEN gut ein, die beim Menschen noch 24 Stunden nach dem infizierenden Mückenstich unveränderte Sporozoiten (*P. vivax*) in dem der Einstichstelle benachbarten Lymphknoten nachweisen konnten. (VERNEY äußert allerdings in seiner Besprechung der amerikanischen Arbeit den Verdacht, daß es sich bei den vermeintlichen Sporozoiten um Kunstprodukte handeln könnte, da die Gebilde merkwürdig groß und lang aussehen.) Die Dauer der Latenzzeit hängt möglicherweise, worauf REICHENOW gleichfalls hinweist, unter anderem auch von der Körpertemperatur des neuen Wirtes ab. Während die Sporozoiten des Coccids *Karyolysus* der Eidechse erst nach mehreren Tagen ihre Entwicklung beginnen, ist zu vermuten, daß die Ruheperiode der Malariasporozoiten im Warmblüter kürzer sein wird. Nach dem unter Vorbehalt anzuführenden Ergebnis von BOYD und KITCHEN sind beim Menschen nach 24 Stunden noch erkennbare Sporozoiten vorhanden, während wir beim Huhn bzw. beim Vogel, die eine um mehrere Grad C höhere Durchschnittstemperatur besitzen als der Mensch, nach rund 9 Stunden noch Sporozoiten, nach 16 Stunden aber schon typische einkernige E.-Stadien fanden.

Es wird sich schwer entscheiden lassen, ob die Sporozoiten aktiv oder passiv in die definitiven Wirtszellen gelangen. Sofern es sich bei diesen Wirtszellen um phagocytierende Elemente des RES. handelt, ist wohl die Vermutung gerechtfertigt, daß die Malariaparasiten passiv durch einen Freßakt in sie aufgenommen werden. Stattdessen werden die nicht an der Phagocytose beteiligten Endothelzellen der Gefäße von den Sporozoiten bzw. den E.-Stadien wahrscheinlich aktiv befallen gleich den roten Blutkörperchen, in welche die Merozoiten der pigmentierten Formen oder auch der E.-Stadien ebenfalls aktiv eindringen.

Die Weiterentwicklung der umgewandelten Sporozoiten führt über verschiedene Stadien des Wachstums und der Kernvermehrung zu vielkernigen Schizogonien und zur Merozoitenbildung, die in ihrem Ausmaß von Größe und Plasmareichtum der Wirtszelle abhängig sind. Erst die hierbei entstehenden Teilungsprodukte sind nach unserer Auffassung befähigt, die Erythrocyten zu infizieren und diejenige Phase der ungeschlechtlichen Vermehrung einzuleiten, die uns bisher allein bekannt war. Ein Teil der gebildeten Merozoiten kann aber auch wieder in reticuloendotheliale Zellen eindringen und dort die begonnene Entwicklung fortsetzen.

Über die Anzahl der dem Blutbefall vorausgehenden reticuloendothelialen Generationen besteht noch keine Klarheit. Während RAFFAELE mehrere aufeinanderfolgende Schizogonien im Reticuloendothel annimmt, scheinen uns mehr Anzeichen dafür vorzuliegen, daß bereits die aus der ersten Teilung hervorgehenden Merozoiten sich in Blutformen umwandeln können. (Das Auftreten der ersten pigmentlosen Schizogoniestadien und das Ende der negativen Phase des Blutes folgten z. B. in verschiedenen Versuchen zeitlich sehr nahe aufeinander.) Doch erscheint dies als eine Frage von sekundärer Bedeutung neben der wesentlichen Erkenntnis, daß sich die Infektion der roten Blutkörperchen tatsächlich erst auf dem Umwege über die E.-Stadien vollzieht und daß damit die Hypothese von den Zwischenformen der Sporozoitenentwicklung zunächst einmal für das *P. cathemerium* und das *P. gallinaceum* als bewiesen gelten kann. Daß die Entwicklung bei den anderen Arten der Vogelmalaria und auch bei den Erregern der menschlichen Malaria, jedenfalls bei all den Malariaarten, die eine negative Phase des Blutes im Anfangsstadium der Inkubation besitzen, im Prinzip ähnlich verläuft, erscheint uns nicht zweifelhaft.

Die MISSIROLISCHE Sporozoitentheorie.

Eine von der unseren in vielen Punkten gänzlich abweichende Auffassung über die Sporozoitenentwicklung wird von MISSIROLI vertreten, der sich auch CORRADETTI angeschlossen hat. Während wir mit RAFFAELE der Ansicht sind, daß zwischen E.-Stadien und Sporozoiten *direkte*, ursächliche Beziehungen bestehen, und dies auch durch das Experiment beweisen konnten, halten MISSIROLI und CORRADETTI die *exo-erythrocytäre* Phase der Malariaparasiten für eine dem erythrocytären Zyklus parallel laufende Entwicklung, deren Abhängigkeit von den Sporozoiten man ebensowenig beweisen könne wie die Abhängigkeit der Erythrocytenformen von den Sporozoiten. [„Il ciclo schizogonico, che si osserva nelle suddette cellule dei tessuti . . . non può ritenersi dipendente dagli sporozoiiti più di quanto non lo sia il ciclo schizogonico che si svolge entro i globuli rossi“; CORRADETTI (2).] Als Begründung wird einmal auf die Tatsache hingewiesen, daß die E.-Stadien bei verschiedenen Plasmodienarten, wenn nicht bei allen, sowohl nach Blut- als auch nach Sporozoiteninfektion auftreten, vor allem hält aber MISSIROLI auf Grund eigener Untersuchungen die Existenz einer besonderen, eigentlichen Zwischenphase der Sporozoitenentwicklung für erwiesen, aus der erst sowohl die E.-Stadien als auch die Formen in den roten Blutkörperchen hervorgehen.

Ehe wir uns dem zuerst genannten Einwand gegen die Sporozoitenabkunft der E.-Stadien zuwenden, der schon die später zu besprechende Frage nach den möglichen Beziehungen der E.-Stadien zu den Erythrocytenparasiten berührt, wollen wir uns zunächst mit den Untersuchungen und Vorstellungen MISSIROLI über das Verhalten der Sporozoiten vertraut machen.

Nachdem alle seine Bemühungen, das Eindringen der Sporozoiten in die roten Blutkörperchen im mikroskopischen Präparat zu verfolgen, gleich denen aller anderen Untersucher vor und nach SCHAUDINN erfolglos waren, hat MISSIROLI schon vor Jahren die *in vitro*-Versuche aufgegeben und seitdem ausschließlich mit sporozoiteninfizierten Vögeln experimentiert. Dabei leitete ihn die Überzeugung, daß die Sporozoiten als an das Leben im Mückengewebe angepaßte Organismen beim Übergang in den Warmblüter eine biologische und morpho-

logische Umstellung durchmachen müssen. Seine Anschauungen über die Art dieses Umstellungs- und Anpassungsvorganges sind nun durch GRASSI'S Gedankengänge wesentlich beeinflußt. Wir sprachen schon im Anfang (S. 5) davon, daß GRASSI aus der Struktur der Sporozoitenkerne auf die Existenz einer besonderen Zwischenphase der Sporozoitenentwicklung während der Inkubation schloß, und daß diese vermutlich — genauere Angaben hat er ja darüber nicht gemacht — in einem Zerfall der als mehrkernig angesehenen Sporozoiten in eine Anzahl von Teilprodukten bestehend gedacht wurde, von denen erst die Infektion der Blutkörperchen ausgeht. „Nel corpo dell'uomo se ne deve verificare un terzo (ciclo) in rapporto al principio del periodo di incubazione, cioè subito dopo l'inoculazione degli sporozoiiti . . . Certamente questi sporozoiiti, come dimostra il loro nucleo, non sono trasformabili direttamente in sporozoiiti delle generazioni monogoniche ordinarie (cioè delle generazioni entro il corpo dell'uomo). Deve avvenire perciò una generazione con caratteri particolari“ [zit. nach CORRADETTI (2)]. MISSIROLI richtete sein Augenmerk daher besonders auf solche mutmaßlichen Teilungsstadien, da er, wie GRASSI, am Kern der Sporozoiten Anzeichen einer Teilungsbereitschaft erblickt bzw. die Sichelkeime bereits für mehrkernig hält.

Bei seinen mehrjährigen Untersuchungen, in denen er wie wir subcutan oder intramuskulär sporozoiteninfizierte Vögel nach bestimmten Zeitabschnitten auf den Verbleib der Sporozoiten untersuchte, bemerkte er immer wieder Formen mit einem aus mehreren (4—5) Chromatinkörnchen bestehenden Kern. Er nahm daraufhin an, daß sich der ursprünglich einheitliche Kern geteilt habe und daß sich diese Veränderungen bereits innerhalb von 5—10 Minuten nach der Injektion der Sporozoiten vollzögen. Aus der stets aufs neue gemachten Beobachtung scheinbar mehrkerniger Sporozoiten folgte MISSIROLI, daß das als Sporozoit bezeichnete Stadium in Wirklichkeit gar nicht den Abschluß der amphigonischen Phase aus der Mücke und damit das Anfangsstadium für den im Wirbeltier beginnenden monogonischen Zyklus darstellte, sondern daß es sich bei den Sichelkeimen im Grunde um sekundäre Oocysten bzw. Sporocysten handelte, aus denen im Wirbeltierwirt erst eine Anzahl eigentlicher Sporozoiten hervorginge. Die Vermutung, daß der Sporozoitenkern unmittelbar vor einer Teilung stünde, festigte sich noch auf Grund der Ergebnisse mit der FEULGENSchen Nuklealfärbung. Diese, bekanntlich eine mikrochemische Reaktion auf Thymonukleinsäure, fällt bei den Plasmodien positiv aus bei den Schizogonien in den roten Blutkörperchen und den E.-Stadien, den Oocysten und den Sporozoiten, während Trophozoiten, junge Schizonten und Gametocyten, auch geißelnde Gameten und Ookineten, wahrscheinlich wegen der äußerst geringen Menge des Chromatins in den kleinen Kernen bzw. wegen seiner diffusen Verteilung in den Geschlechtsformen, negativ reagieren (BREINDL und JÍROVEC, JÍROVEC und CERNÝ, MISSIROLI und MOSNA, UNGO-MUGDAN). Die positive FEULGENSche Reaktion hielt MISSIROLI daher für spezifisch für Kernteilungsphasen und folgte aus dem übereinstimmenden Ergebnis bei Schizonten, Oocysten und Sporozoiten, daß auch das Chromatin des Sporozoitenkerns in Teilungsvorbereitung stünde. Wie FERREIRA dann feststellte, gaben auch schon die Kerne der noch in den Speicheldrüsen der Mücken befindlichen Sichelkeime eine positive Nuklealreaktion und ließen bereits einen Zerfall in 2 bis maximal 8 Körnchen erkennen. Je älter die Sporozoiten waren, desto stärker überwogen die Formen mit mehreren Chromatingranula gegenüber denen mit einheitlichem Kern. Dieser verschiedene Zustand wurde von FERREIRA aus Entwicklungsunterschieden der Oocysten erklärt. Auch seine Beobachtung soll nach Ansicht von MISSIROLI die Vermutung von einer bevorstehenden Teilung der Sporozoiten stützen, bei der diese in soviel Individuen zerfielen, wie Chromatinkörnchen vorhanden seien. Ähnliche Befunde wurden auch bei den Sporozoiten der menschlichen Malaria (*P. vivax* und *P. falciparum*) erhalten (KNOWLES und BASU sowie DE MEILLON) und in MISSIROLI'S Sinn gedeutet. Sie dienen KNOWLES und BASU zu einer Typeneinteilung der Sporozoiten je nach der Anzahl und Anordnung der in ihnen vorhandenen Chromatinkörnchen.

Der eigentliche Zerfall der Sporozoiten, der sich bei den noch in den Speicheldrüsen befindlichen Sichelkeimen bereits ankünde, soll aber erst im Körper des Wirbeltieres erfolgen.

Um die Aufklärung dieses Vorganges wie überhaupt des Verbleibs der Sporozoiten nach ihrer Einverleibung in den definitiven Wirt hat sich MISSIROLI in einer großen Anzahl mit verschiedenster Methodik durchgeführter Versuche bemüht. Er glaubte durch seine Ergebnisse die Annahme einer bald nach der Einimpfung erfolgenden Teilung der Sporozoiten bestätigt zu finden. So sah er z. B. viele kleine chromatinartige Körperchen mit spärlichem Plasma neben degenerierten Sporozoiten, nachdem er eine große Menge von Sichelkeimen Kanarienvögeln in eine fest abgebundene Hautfalte injiziert und deren Inhalt nach verschiedenen Zeitintervallen untersucht hatte (2). Ähnliches beobachtete er nach dem Einbringen eines mit einer Sporozitensuspension gefüllten Kollodiumsäckchens in die Bauchhöhle von Vögeln und in anderen Versuchen (3). Zudem konnte er feststellen, daß die Sporozoiten offenbar sehr bald nach der Injektion vom Ort der Einimpfung verschwanden. Serienschnitte von der Impfstelle ließen vermuten, daß die Abwanderung bereits nach 5 Minuten begonnen haben mußte, nach 1 Stunde waren schon keine Sporozoiten mehr zu finden.

Auf welchem Wege diese Wanderung vor sich gehen könnte, erschloß MISSIROLI aus folgendem Versuch: Er injizierte verschiedenen Vögeln Sporozoiten unter die Haut der Flügelspitze und amputierte darauf den Flügel im Humero-Radialgelenk. Geschah diese Operation bereits 1—4 Minuten nach der Injektion, so erkrankten die Tiere nicht, während eine nach diesem Zeitpunkt vorgenommene Amputation der Erkrankung nicht vorbeugen konnte. Auch hierbei fand er also die rasche Entfernung der eingebrachten Keime von der Einstichstelle bestätigt. Würde sie allerdings auf dem Blutwege erfolgen, wie BOYD und STRATMAN-THOMAS aus ihren Infektionsversuchen entnehmen, dann müßte nach seiner Meinung selbst der Vogel, dem der Flügel bereits nach 1 Min. entfernt wurde, eine Malaria bekommen haben, da das strömende Blut sie in noch kürzerer Zeit abtransportiert haben würde. Daß dies jedoch nicht geschah, ist nach MISSIROLI ein Beweis, daß nur die Lymphbahn als Wanderungsweg in den Körper in Frage kommen kann. Die Entwicklung der Sichelkeime in *Lymphgefäßen* erscheint ihm auch aus der Analogie zwischen den Lymphspalten der Säuger und den Blutlacunen der Insekten wahrscheinlich. Anzeichen für eine Phagozytose beobachtete er jedoch niemals.

In späteren Veröffentlichungen hat MISSIROLI seine Anschauungen über die an den Sporozoiten sich abspielenden Vorgänge teilweise wesentlich geändert und ergänzt. In den Oocysten unterscheidet er nunmehr 2 Arten von Sporozoiten, solche, deren Kern in 6—8 Chromatinkörnchen geteilt erscheint, und andere, die nur 2—4 solcher Granula (zuletzt spricht er nur noch von 1—2) aufweisen. Diese Körnchen sind in der Längsachse der Sichelkeime angeordnet und können bei den Sporozoiten mit der größeren Körnchenzahl auch zu zweien nebeneinander liegen. Um die im Wirbeltier erfolgende Weiterentwicklung dieser Formen sichtbar zu machen, ist es schon erforderlich, sehr große Mengen infizierter Speicheldrüsen zur Infektion eines Vogels zu benutzen. Ein Versuch, bei dem 2 Kanarienvögeln 100 stark mit Sporozoiten von *P. relictum* infizierte Speicheldrüsen injiziert wurden, führte schließlich zu weiteren Ergebnissen. MISSIROLI glaubte dadurch seine Auffassung bestätigt zu finden, daß die Entwicklung der Sporozoiten im Wirbeltierwirt je nach ihrem Reifungsgrad verschieden schnell verläuft. Sie soll bei den „reifen“, d. h. den 4 oder mehr Granula enthaltenden Sporozoiten an der Impfstelle selbst beobachtet werden können und sich bereits innerhalb weniger Minuten abspielen. Er nimmt an, daß die Kernmembran zerreißt und die dicken Chromatingranula dabei entweder einzeln ins Plasma ausgestreut werden oder in einer einheitlichen, kubischen Masse zusammengefaßt bleiben. Diese Masse, die doppelt so groß erscheine wie der ursprüngliche Kern, soll schließlich als Ganzes aus dem Plasma heraustreten und eine ovale, an einer Seite zugespitzte Form annehmen. Charakteristisch für diese erste Phase der Entwicklung des Sporozoiten sei also der Verlust eines großen Teiles seines Plasmas und die Annahme einer ovalen, einseitig zugespitzten Gestalt, *welche die Wanderung durch die Lymphgefäße erleichtern soll*. Die erste Teilung kann nach seiner Ansicht schon nach 12 Stunden erfolgen.

Der Ablauf der Entwicklung ist aber nach MISSIROLIS Meinung an den „unreifen“ Formen mit nur 1 oder 2 Chromatingranula leichter zu verfolgen, weil er sich langsamer vollziehen soll. Diese Sporozoiten blieben zwar zunächst auch längere Zeit an der Impfstelle liegen, die einzelnen Stadien der dann einsetzenden Entwicklung habe er aber besser in der Milz beobachten können. Wir folgen seiner Schilderung dieser Phasen im einzelnen. Auch hier soll sich der Sporozoit zunächst in ein ovales, an einem Ende spitzes Gebilde

verwandeln. Das Cytoplasma weise eine zentrale Vakuole auf, in der sich das spärliche, blaßrosa gefärbte Chromatin befinde. In der Folge vergrößere der Sporozoit sein Volumen und runde sich ab. Das Chromatin sammle sich dabei in einer dicken Masse an der Peripherie des vakuoligen Plasmas; es nehme gleichfalls an Menge zu und erscheine nun zentral gelegen. Darauf erfolge zuerst eine Teilung in 2 Kerne, welche dieselbe Größe erreichen, wie die ursprüngliche Chromatinmasse besaß. Am Ende einer nochmaligen Teilung seien schließlich 4 kleinere Kerne vorhanden und ein blaßrosa gefärbter Restkörper. Auf diesem Stadium soll nun die Teilung des Cytoplasmas erfolgen. Während dieser ganzen Vorgänge seien die Parasiten extracellulär gelegen. Manchmal erschienen sie im Präparat an ein rotes Blutkörperchen angelehnt oder darüber hinweggeschoben; sie wiesen aber niemals Pigment auf, so daß MISSIROLI es für ausgeschlossen hält, daß sie sich etwa auf Kosten der Erythrocyten entwickelt haben könnten. Innerhalb von 24 Stunden sollen schon viele Parasiten die gesamte Entwicklung durchlaufen haben, wobei aus ihnen vier längliche, an einem Ende zugespitzte Formen der Größe eines gewöhnlichen Relictumerozoiten hervorgegangen seien. Sie beständen aus einem exzentrisch gelegenen Kern, der von einem zarten, hellen Hof und einem dicken Plasmasaum umgeben sei. In diesem Zustand soll der Parasit reif sein, um, je nach der Plasmodienspezies, in ein rotes Blutkörperchen oder in eine Gewebszelle einzudringen und dort den bereits bekannten schizogonischen Zyklus einzuleiten.

Die geschilderte, bemerkenswert komplizierte Entwicklung der „reifen“ und „unreifen“ Sporozoiten kann nach MISSIROLI'S Vorstellung so rasch vor sich gehen, daß sich bereits 50 Stunden nach ihrer Einverleibung in den Vogel 2 Generationen des monogonischen (schizogonischen) Zyklus gebildet haben können. Dadurch steige dann aber auch die Zahl der Parasiten so an, daß eine Infektion gesunder Vögel durch Organsuspensionen (besonders Leber) der sporoziteninfizierten Tiere gelänge.

Wir haben die Befunde und Ansichten MISSIROLI'S so eingehend dargelegt, um sie besser erörtern und mit denen anderer Autoren und den unseren vergleichen zu können. MISSIROLI und mit ihm CORRADETTI glauben also, daß die E.-Stadien erst *sekundär* aus noch früheren Teilungsprodukten der Sporozoiten hervorgehen und darin den Erythrocytenparasiten gleichzusetzen seien; sie nehmen also eine *Parallelentstehung* beider Schizogoniformen an. Wir halten dagegen, wie wir schon wiederholt betonten, mit RAFFAELE und VERNEY die während der Inkubation zu beobachtenden E.-Stadien für *unmittelbare Umwandlungsphasen der Sporozoiten* und für *Vorstadien der Blutformen*.

Eine nach MISSIROLI'S Meinung in den Lymphräumen sich vollziehende Entwicklung der Sporozoiten wäre an sich ebenso geeignet, die negative Phase des Blutes und die während dieser Zeit vorhandene Infektiosität der Organe zu erklären wie die von uns behauptete und bewiesene intracelluläre Umwandlung der Sichelkeime zu E.-Stadien in Zellen des Reticuloendothels. Dieser von MISSIROLI gemachten Annahme einer obligatorisch extracellulären Entwicklung der Sichelkeime ist aber einmal entgegenzuhalten, daß SCHULEMANN und SPIES sowie wir nach 16 und 24 Stunden neben freiliegenden auch ganz *einwandfrei intracelluläre Stadien* nachgewiesen haben. Andererseits lassen auch alle bisher bekannten Tatsachen über die Biologie der Malariaparasiten und ihrer Verwandten aus der Coccidienordnung diese Organismen als reine Zellschmarotzer erscheinen; eine fakultativ oder nach der Behauptung von MISSIROLI sogar zwangsläufig extracellulär verlaufende Entwicklungsphase würde also zu diesen Tatsachen und Vorstellungen in vollkommenem Widerspruch stehen.

Nun ist aber überhaupt die Beschreibung, die MISSIROLI von den sich an den Sporozoiten abspielenden Vorgängen gibt, sehr unklar und widerspruchsvoll. Abgesehen davon, daß die Angabe der in den „reifen“ sowohl wie in den „unreifen“ Sporozoiten gesehenen Chromatingranula wechselt, ist das Vorkommen

von Sporozoiten von verschiedenem Reifungsgrad in den Speicheldrüsen schwer vorstellbar. Wie schon GRASSI hervorhob, entwickeln sich die Sporozoiten alle gleichzeitig (d. h. die in einer Oocyste entstehenden natürlich) und werden zu gleicher Zeit reif. Das besagt aber, daß eben auch reife Sporozoiten in die Speicheldrüsen übergehen. Auch nach REICHENOW¹ sind die in den Speicheldrüsen befindlichen Sichelkeime sicher alle reif.

Gebilde, wie sie MISSIROLI als Entwicklungsstadien und Teilungsprodukte der „reifen“ Sporozoiten beschreibt und abbildet, haben wir nie gesehen, möglicherweise handelt es sich dabei um Degenerationsprodukte oder irrtümlich mit der Sporozoitenentwicklung in Beziehung gebrachte Gebilde anderer Art. RAFFAELE betont, daß die von MISSIROLI beschriebenen Vorgänge am Kern der Sporozoiten in der ganzen Biologie nicht ihresgleichen hätten. Dagegen vermuten wir, auch auf Grund der beigegebenen Mikrophotos (MISSIROLI 6), daß die als Entwicklungsphasen der „unreifen“ Sporozoiten bezeichneten Stadien mit den von SCHULEMANN und SPIES und den von uns gesehenen 1—4kernigen E.-Stadien identisch sind. Den Beweis, daß im Vierkernstadium bereits eine Teilung stattfindet, bleibt MISSIROLI unseres Erachtens und auch nach Ansicht von REICHENOW¹ schuldig. Es kann sich bei den von ihm schon als Merozoiten aufgefaßten kleineren einkernigen Formen ebensogut noch um Sporozoiten handeln, die sich zwar schon abgerundet, mit dem Wachstum aber noch nicht begonnen haben. Wir wissen ja von unseren eigenen wie von den Untersuchungen von SCHULEMANN, daß die Entwicklungsgeschwindigkeit der einzelnen Parasiten eine sehr unterschiedliche ist, so daß man Stadien mit den verschiedensten Kernzahlen zu gleicher Zeit antrifft.

Darüber hinaus beruht aber auch die Auffassung von der Sporocystennatur der Sporozoiten, die sich auf ihre scheinbare Mehrkernigkeit stützt, offenbar auf einem Irrtum. Wir berufen uns hier wieder auf REICHENOW, der in einer für den New Yorker 3. Mikrobiologenkongreß bestimmt gewesenen Veröffentlichung hierzu Stellung nahm.

„Diese Ansicht geht zurück auf eine irrtümliche Deutung von GRASSI, der die einzelnen Chromatinkörner des Sporozoitenkerns als Kerne auffaßte, demgemäß die Sporozoiten für mehrkernig hielt und vermutete, daß der Sporozoit im Wirbeltierkörper zunächst in eine der Kernzahl entsprechende Anzahl kleiner Körper zerfiele, welche die Merozoiten darstellen. Neuerdings hat besonders MISSIROLI geglaubt, diese Auffassung stützen zu können. Er kommt infolgedessen zu der Annahme, daß das von der Mücke übertragene Stadium gar kein Sporozoit, sondern eine unreife Sporocyste sei. Wenn wir die Malariaparasiten nicht isoliert, sondern als Glieder der großen Coccidienordnung betrachten, dann wird einer solchen Deutung der Boden entzogen. Denn bei allen Coccidienarten ist der Sporozoit das Stadium, durch das die Übertragung erfolgt; wie sollte es allein bei den Malariaparasiten anders sein. Die Meinung von der Mehrkernigkeit der Sporozoiten kann auch nur bei Untersuchung in den üblichen Trockenausstrichen aufkommen. In gut konservierten Präparaten zeigt der Sporozoit einen typischen Coccidienkern, wie ich bei *P. circumflexum* nachgewiesen habe. Der Kern enthält etwa 6 Chromatinkörner und einen kleinen randständigen Binnenkörper.“

Wenn KNOWLES und BASU sich wundern, daß neben GRASSI auch ROSS und SCHAUDINN, KING und MÜHLENS bereits Sporozoiten mit mehreren Chromatinkörnchen sahen und abbildeten, diesen Befund aber offenbar nicht für wichtig hielten, so beweist das unserer Meinung nach nur, daß diese Autoren außer GRASSI die Chromatingranula eben als das ansahen, was sie nach REICHENOW tatsächlich darstellen: eine Chromatindifferenzierung in einem einheitlichen Kern.

¹ REICHENOW: Briefliche Mitteilung.

Es wäre erfreulich, wenn sich auch andere Forscher mit der Frühphase der Sporozitenentwicklung befaßten, um eventuell auch an anderen Arten der Malaria ihren Ablauf und die Aufeinanderfolge der einzelnen Stadien zu klären. In bezug auf die Notwendigkeit einer biologischen und morphologischen Umstellung der Sporoziten nach ihrer Einimpfung in den Wirbeltierkörper ist also eine Übereinstimmung zwischen MISSIROLI und uns vorhanden, aber die Ansichten über den von den Sichelkeimen bei diesem Anpassungsvorgang eingeschlagenen Weg gehen beträchtlich auseinander. Der grundlegendste Unterschied zwischen den beiden Anschauungen besteht jedoch in der *Deutung* der sich an den Sporoziten abspielenden Vorgänge: während MISSIROLI die von ihm behauptete Teilung der Sichelkeime als *letzten Entwicklungsschritt der amphigonischen Vermehrung* betrachtet und dementsprechend die Sporoziten als unreife Sporocysten bezeichnet, sehen wir in der von den Sporoziten eingeschlagenen Entwicklung den *Beginn der monogonischen Phase* im Wirbeltier.

Die Beziehungen zwischen E.-Stadien und Erythrocytenformen.

Gegen die Herleitung der E.-Stadien von den Sporoziten ist weiterhin der schon oben genannte Einwand erhoben worden, daß die pigmentlosen Schizogonieformen ja auch in blutinfizierten Tieren gefunden werden und folglich nichts mit den Sporoziten zu tun haben könnten (CORRADETTI, GIOVANNOLA). Diese Auffassung ist früher auch von uns vertreten, später aber aus folgenden Gründen fallen gelassen worden. Einmal ist nämlich mit der Behauptung, daß die Sporoziten sich zunächst in E.-Stadien verwandeln und von diesen aus erst die Blutinfektion erfolgt, nicht gesagt, daß nun *alle* E.-Stadien, die wir in malariakranken Organismen finden, eine solche Genese haben *müßten*, und umgekehrt ist von den nach Blutinfektion auftretenden E.-Stadien zunächst nicht bewiesen, daß sie nicht aus ebensolchen, mit dem infektiösen Blut übertragenen Formen stammen können.

Theoretisch gibt es verschiedene Möglichkeiten der E.-Stadienentstehung:

1. alle E.-Stadien sind von den Sporoziten abzuleiten, sei es unmittelbar oder über mehr oder weniger zahlreiche E.-Stadiengenerationen;
2. nur die Blutformen kommen als Urheber der E.-Stadien in Frage;
3. die E.-Stadien können sowohl von den Sporoziten als auch von den Erythrocytenparasiten abstammen; und
4. die E.-Stadien sind, wie die Blutformen, auf eine besondere Zwischenform der Sporozitenentwicklung zurückzuführen. Entweder geht dann ihre Entwicklung dem Blutzyklus parallel, oder es erfolgt eine gelegentliche Ergänzung der E.-Stadien durch Umwandlung von Blutformen, woraus sich also noch eine 5. Möglichkeit ergäbe.

Von diesen Hypothesen hat eigentlich jede ihre Vertreter gefunden. RAFFAELE ist davon überzeugt, daß die E.-Stadien nur von den Sporoziten oder von ihresgleichen abstammen, während JAMES und SCHULEMANN mehr der 3. Möglichkeit zuneigen und auch einen Übergang der Erythrocytenparasiten zum Leben in Zellen des RES. für wahrscheinlich halten. Die 4. Entstehungsweise wird von MISSIROLI und seiner Schule angenommen, nach seiner neuesten Veröffentlichung vertritt CORRADETTI jetzt aber die (5.) Auffassung, daß die E.-Stadien auch aus Blutformen entstehen können. Als Vertreter der unter 2. genannten Hypothese wären vielleicht CHORTIS und UNGO-MUGDAN zu erwähnen, die allerdings nicht ganz klar ihre Stellungnahme zu dieser Frage äußern.

Da wir überzeugt sind, durch unsere Untersuchungen den Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Sporozoiten und E.-Stadien erbracht zu haben, bedarf es also für uns nur noch einer Entscheidung zwischen den unter 1. und 3. angeführten Abstammungsmöglichkeiten. Eine solche Entscheidung kann aber, da ein absolut sicherer experimenteller Nachweis der Umwandlung von Blutparasiten in E.-Stadien noch aussteht, bisher nur auf Grund von Überlegungen und anderweitigen Untersuchungsergebnissen, also von Indizienbeweisen getroffen werden, und sie fällt vielleicht, je nach der Überzeugungskraft der einzelnen Argumente, bei dem oder jenem Untersucher verschieden aus. Soweit wir diese Beweisführungen bis jetzt übersehen, neigt sich die Waage aber zugunsten des „Sowohl als auch“, d. h., neben der Sporozoitenabstammung scheint auch eine Herkunft der E.-Stadien aus Blutparasiten möglich zu sein. Die meisten diese Frage betreffenden Befunde, die wir anschließend besprechen wollen, lassen an sich wohl beide Deutungsmöglichkeiten zu; meist wiegt allerdings die eine schwerer, d. h., sie ist wahrscheinlicher als die andere. Wir werden zunächst diejenigen Argumente anführen, die mehr für die Entstehung der E.-Stadien nur aus ihresgleichen sprechen, dann die größere Zahl jener Befunde, die leichter im Sinne eines Übergangs der Blutkörperparasiten in reticuloendotheliale Zellelemente zu deuten sind.

Wir wissen, daß die Malariaparasiten in sporozoiteninfizierten Vögeln ihre Entwicklung in Zellen des RES. auch nach dem Blutbefall fortsetzen können, daß also ein Teil der aus den unpigmentierten Schizogonien gebildeten Merozoiten statt in Erythrocyten wieder in reticuloendotheliale Zellen übergeht. RAFFAELE unterscheidet je nach der befallenen Wirtszelle zwischen „hämotropen“ und „histiotropen“ Merozoiten und deutet damit an, daß die Entscheidung über die künftige Weiterentwicklung im Merozoitenstadium fällt. Die Dauer der Beibehaltung des reticuloendothelialen Zyklus und die Menge der jeweils gebildeten pigmentlosen Formen scheint ein Artmerkmal der Plasmodien zu sein (vgl. S. 35f.), obwohl auch andere zum Teil schon genannte Faktoren hierbei eine Rolle spielen, auf die wir später noch zu sprechen kommen. Wie es nun gelingt, durch Blut- und Organüberimpfungen die *Erythrocyten*formen der Malariaparasiten auf neue Wirte zu übertragen, ist es ebensogut möglich, durch Beimpfen gesunder Vögel mit E.-stadienhaltigem Material eine Übertragung der reticuloendothelialen Infektion, eine „Transplantation“ der *E.-Stadien*, wie SCHULEMANN sich ausdrückt, zu bewirken. Als Impfmateriale können, wie wir früher sahen, die verschiedensten Organe dienen, aber auch mit Blut ist eine Weiterimpfung möglich.

Gelegentliche Befunde in Ausstrichpräparaten liefern den Beweis, daß das strömende Blut E.-Stadien in freier oder intracellulärer Form mit sich führen kann. Bei *P. cathemerium* sind diese Stadien bei sporozoiten- und leberinfizierten Tieren kurz vor dem Exitus ziemlich regelmäßig anzutreffen (Abb. 19). Bei *P. gallinaceum* kommen sie im Kreislauf nach unseren Erfahrungen seltener vor, nach JAMES weist aber das Herzblut schwer malariakranker Hühner E.-Stadien mit großer Häufigkeit auf und man muß daher damit rechnen, daß sie auch in dem zur üblichen Stammüberimpfung benutzten Blut enthalten sind. Schon der Sitz der E.-Stadien in den Gefäßendothelien bewirkt, worauf RAFFAELE aufmerksam macht, daß die von ihnen gebildeten Merozoiten in den Blutstrom gelangen; nur so ist auch ihre rasche und weite Verbreitung im Körper erklärlich. Zudem

erfolgt durch die Infektion eine Mobilisierung von Zellen des RES., darunter natürlich auch solcher, die Parasiten enthalten.

Es ist also an sich durchaus möglich, daß die in blutinfizierten Tieren ange-
troffenen E.-Stadien von solchen mit dem Impfblood übertragenen Formen ab-
stammen und daher letzten Endes — ohne Zwischenschaltung von Erythro-
cytenparasiten — auf die Sporoziten zurückgehen. Der Einwand, der gegen
einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Sporoziten und E.-Stadien aus
dem Grunde erhoben worden ist, „weil diese auch in blutinfizierten Tieren
gefunden werden“, wird aber damit hinfällig.

Ist also das Auftreten von E.-Stadien nach Blutinfektion aus mitüber-
tragenen E.-Stadien im allgemeinen leicht zu erklären, so bereitet es größere
Schwierigkeiten, die bei blutinfizierten Tieren manchmal erst im *Spätstadium*

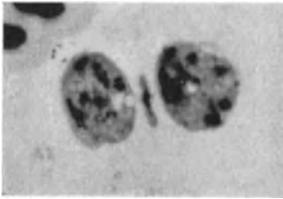


Abb. 19. *P. cathemerium*. Pig-
mentlose Schizogonienformen im
peripheren Blut. 2000 \times .

der Erkrankung, nach dem Abklingen des Blut-
befalls, zahlreich werdenden E.-Stadien in konti-
nuierlicher Linie auf bereits im Impfblood enthaltene
pigmentlose Formen zurückzuführen. Man könnte
doch annehmen, so wird gefolgert, daß eine zu glei-
cher Zeit mit den Blutformen gesetzte E.-Stadien-
infektion sich schon früher bemerkbar machen müßte.
Dem ist aber entgegen zu halten, daß die Erythro-
cytenformen in dem zur Überimpfung benutzten
Blut in jedem Fall den darin vielleicht auch vor-
handenen E.-Stadien an Zahl außerordentlich über-

legen sein müssen. Die pigmentierten Blutparasiten haben also im Augenblick
der Einimpfung schon einen gewaltigen Vorsprung vor den E.-Stadien, den
sie unter Umständen infolge günstigerer Entwicklungsbedingungen (rascherer
Teilungsrhythmus?) noch vergrößern können. Zudem ist uns über die fördernden
oder hemmenden Bedingungen der E.-Stadienentwicklung bisher kaum etwas
bekannt (s. auch S. 67), so daß auch in diesen Fällen eine uns noch verborgene
Ursache die E.-Stadienvermehrung zunächst verzögern könnte. Auch ein Mehr
oder Weniger an E.-Stadien im Impfblood, das offenbar mit dem Termin der Blut-
entnahme im Zusammenhang steht, kann sich natürlich auf den Zeitpunkt
ihres Erscheinens im Empfänger auswirken. In diesem Sinne scheint uns jeden-
falls die Beobachtung MOSNAS (zit. nach DE RITIS) zu deuten zu sein, daß die
Phase, in der sich das Spenderblut befindet, für das frühere oder spätere Auf-
treten der E.-Stadien entscheidend ist.

Für JAMES, der diese bei der Hühnermalaria nach Blutinfektion häufig
zu beobachtende späte E.-Stadienentwicklung als erster beschrieb, war gerade
dieses Phänomen der Anlaß, eine Umwandlung der Erythrocytenparasiten in
reticuloendotheliale Formen für möglich zu halten. Er ging dabei von der für
ihn als absolut sicher geltenden Voraussetzung aus, daß die in ein nichtimmunes
Tier (und das sind praktisch alle erstbeimpften Hühner) eingebrachten E.-
Stadien sich ungehemmt bzw. unverzögert weitervermehrten. So wenig wir
nun zwar, wie gesagt, über die Bedingungen der E.-Stadienvermehrung wissen,
steht doch soviel fest, daß diese JAMESsche Voraussetzung nicht unter allen
Umständen zutrifft. Beweis für unsere Behauptung ist einmal die nicht geringe
Zahl sporoziteninfizierter Tiere, in denen keine E.-Stadien gefunden wurden,
in denen sie aber zu Beginn der Erkrankung vorhanden gewesen sein müssen.

Andererseits gelangen bei der Blutuntersuchung im akuten Anfall zuweilen unpigmentierte Formen bei Tieren zur Beobachtung, bei denen später in den Organen keine endotheliale Infektion mehr nachgewiesen werden kann [vgl. MUDROW, S. 269; MANWELL und GOLDSTEIN (3), S. 282; DE RITIS]. Auch das erst spät nachweisbare Vorkommen der E.-Stadien in blutinfizierten Tieren, auf das wir weiter unten noch einmal zurückkommen werden, braucht also nicht unbedingt mit ihrer Herkunft aus Blutformen erklärt zu werden, da auch ihre möglicherweise langsamere Entwicklung im allgemeinen zur Erklärung ausreicht.

Auf dieser Möglichkeit einer gegenüber den Blutformen verzögerten Entwicklung baute nun RAFFAELE einen Versuch auf, der die Unwahrscheinlichkeit einer E.-Stadiengenese aus Blutformen beweisen sollte.

Er infizierte einen Vogel subcutan mit *P. cathemerium*-Blut und impfte dessen Blut schon nach 12 Stunden auf einen gesunden Empfänger weiter in der Erwartung, daß die miteingeimpften unpigmentierten Formen zunächst im Gewebe zurückgehalten würden und nicht so schnell in den Kreislauf gelangten, so daß er bei einer kurzfristigen Weiterimpfung im Blut nur pigmentierte Parasiten erfassen würde. Mit dem zweiten Vogel verfuhr RAFFAELE genau so und überimpfte in diesen kurzen Abständen inzwischen im ganzen 28 Passagen. Die ersten beiden Vögel wiesen noch zahlreiche E.-Stadien in den Organen auf, während in den weiteren Passagen keine pigmentlosen Schizogonien mehr gefunden wurden. Ließ RAFFAELE jedoch gesunde Kanarienvögel von Mücken stechen, die sich an den kranken, E.-stadienlosen Tieren infiziert hatten, so waren in diesen mückeninfizierten Vögeln wieder E.-Stadien in großer Zahl nachweisbar.

Der Ausgang dieses Versuches spricht zwar für ein Verschwinden der E.-Stadien und läßt ihre Regeneration aus Blutformen unwahrscheinlich erscheinen, absolut beweisend ist er allerdings nicht. Die „Umwandlungsrate“ der Erythrocytenparasiten könnte ja zahlenmäßig so gering sein, daß dadurch der mikroskopische Nachweis mißglückte. RAFFAELE (16) äußert sich selbst in anderem Zusammenhang sehr skeptisch über die Beweiskraft sog. negativer Befunde. Ähnliche, von anderer Seite angestellte Versuche führten auch bisher nicht zu dem gleichen Erfolg. Uns selbst gelang es nicht, bei einem im 24-Stundenrhythmus durchgeführten Versuch an einer intramuskulär und einer intravenös beimpften Vogelreihe, die E.-Stadien „abzuhängen“ (unveröffentlicht). Sie schienen zwar schon nach der 2. Überimpfung verschwunden zu sein, tauchten aber in späteren Passagen plötzlich und anscheinend regellos wieder auf. Allerdings riß der Versuch schon bald ab, so daß möglicherweise die Zahl der erreichten Passagen zu gering war. Wir erinnern in diesem Zusammenhang auch an die erfolglosen Bemühungen von HEGNER und WOLFSON, Plasmodien (ebenfalls *P. cathemerium*) und „toxoplasmaähnliche“ Parasiten durch rasches Weiterimpfen (nach 48 Stunden) zu trennen, die ja ebenfalls mit der RAFFAELESCHEN Versuchsanordnung — von dem größeren Zeitintervall abgesehen — identisch sind. Vielleicht ist aber auch gerade die größere Zeitspanne zwischen den Abimpfungen die Ursache von unserem Mißerfolg wie dem von HEGNER und WOLFSON gewesen.

Dennoch scheint uns aber durch den Versuch von RAFFAELE die Nichtbeteiligung der Erythrocytenparasiten an der E.-Stadienherkunft noch nicht endgültig erwiesen zu sein. Andere Befunde und Versuchsergebnisse erfahren nämlich eine befriedigendere Erklärung, wenn man den pigmentierten Parasiten eine ätiologische Rolle beim Auftauchen der E.-Stadien zubilligt, während eine

Deutung aus mitüberimpften Formen gezwungener anmutet. Es sind z. B. Plasmodienstämme bekannt, bei denen auch nach jahrelanger ausschließlicher Blutübertragung noch E.-Stadien gefunden werden. Hierzu gehört unser, auf S. 39 erwähnter *Cathemerium*-B-Stamm, bei dem wir nach 7 Jahren noch E.-Stadien nachwiesen, und CORRADETTI berichtet das gleiche Verhalten von dem *Gallinaceum*-Stamm, der in Rom seit mehr als 2 Jahren nur von Huhn zu Huhn übertragen wurde. In diesen Fällen ist es doch vielleicht wahrscheinlicher, daß im Laufe der zahlreichen Stammüberimpfungen die Kontinuität der E.-Stadien irgendwann einmal verloren gegangen ist und die jetzt vorhandenen pigmentlosen Schizogonien auf Blutparasiten zurückgeführt werden müssen. Auch ein schon genannter Befund von RODHAIN spricht mehr zugunsten der „Umwandlungshypothese“. RODHAIN übertrug E.-stadienreiche Lungensuspension eines malariakranken Pinguins auf einen Kanarienvogel, der daraufhin zwar eine Blutinfektion bekam, aber keine E.-Stadien aufwies. Auch in weiteren Kanarienvogelpassagen waren keine unpigmentierten Formen zu finden. Erst in einem mit Kanarienvogelblut beimpften Pinguin entwickelte sich wieder eine starke reticuloendotheliale Infektion.

Wenn wir auf S. 59 betonten, daß auch das späte Auftreten der E.-Stadien in blutinfizierten Tieren auf die mit dem Impflut erfolgte Übertragung von pigmentlosen Schizogonien zurückgeführt werden kann, so gilt diese Aussage doch vielleicht nur mit einer gewissen Einschränkung. Unter bestimmten Voraussetzungen nämlich scheint diese Annahme doch nicht allen Umständen gerecht zu werden. So hat CORRADETTI (5) vor kurzem Ergebnisse bei der Hühnermalaria mitgeteilt, die auf diese Weise jedenfalls schwer zu deuten sind. Wir wissen, daß bei dem *P. gallinaceum* zwischen den zur Infektion benutzten Parasitenstadien und der endothelialen Infektion ein zeitlicher Zusammenhang besteht (vgl. S. 38); nach Sporoziteninfektion lassen sich die pigmentlosen Schizogonien in der akuten Phase der Erkrankung, nach Blutinfektion dagegen nach dem Abklingen der akuten Erscheinungen, etwa in der 4. Krankheitswoche, am häufigsten nachweisen. CORRADETTI ging nun so vor, daß er in einer Anzahl von aufeinanderfolgenden Passagen das Blut von Huhn zu Huhn immer schon dann übertrug, wenn gerade die ersten Erythrocytenparasiten mikroskopisch nachweisbar wurden. Die Tiere, aus denen das Impflut stammte, wurden jeweils zu diesem Zeitpunkt getötet, *ohne* daß E.-Stadien in ihren Organen gefunden werden konnten. Bei den überlebenden Empfängern dagegen erschienen sie, wie CORRADETTI sagt, *regelmäßig* zwischen dem 20. und 30. Tage nach der Infektion. Wir haben diesen Versuch über einige Passagen hinweg gleichfalls unternommen und können seine Ergebnisse bestätigen. Auch uns will in diesen Fällen die Entstehung der E.-Stadien aus Blutformen glaubhafter erscheinen.

Der Ausgang eines von VILLALOBOS sowie in etwas abgeänderter Form auch von CORRADETTI durchgeführten chemotherapeutischen Versuches könnte gleichfalls als ein Indizienbeweis für die Umwandlungsmöglichkeit der Erythrocytenparasiten herangezogen werden. Eine 6tägige Behandlung mit Atebrin bzw. dem italienischen Präparat Italchina, das dem Atebrin entspricht, vom Tage der Infektion ab bewirkte bei blutinfizierten Hühnern nicht nur eine durchschnittliche Verzögerung von 8 Tagen im Auftreten der Blutparasiten, sondern verzögerte auch das Erscheinen der E.-Stadien um einen entsprechenden Zeitraum. Während also in den unbehandelten Kontrollen in der 4. Woche E.-Stadien

angetroffen wurden, vermißte VILLALOBOS sie in den zu der gleichen Zeit gestorbenen oder getöteten Atebrintieren, wogegen CORRADETTI sie in den nach Ablauf einer weiteren Woche getöteten Italchinahühnern nachweisen konnte. Da in zahlreichen Versuchen immer wieder eine Unbeeinflussbarkeit der endothelialen Infektion durch die bekannten Malariaheilmittel beobachtet wurde (s. S. 71 f.), erscheint kaum eine andere Erklärung möglich, als daß die verspätet auftretenden E.-Stadien von den durch die Behandlung auch verzögert erscheinenden Blutparasiten abstammen.

RAFFAELE vertritt als einziger unbeirrt die Überzeugung, daß nur ein Übergang von E.-Stadien zu Erythrocytenformen möglich sei, aber nicht umgekehrt. Er hält die Möglichkeit einer Rückkehr der pigmentierten Parasiten zum Leben im RES., wenn überhaupt, so nur dann für gegeben, wenn sie auf dem Umwege über eine sog. „Erythroblastenphase“ vor sich gehen sollte. Es ist wohlbekannt, daß bei vielen Malariainfektionen der Vögel eine reichliche Bildung von Erythroblasten erfolgt, die dann auch, und zwar oft vorzugsweise, von Parasiten befallen werden können (z. B. bei *P. cathemerium*, *P. gallinaceum* und *P. relictum*). Meist handelt es sich bei diesen jugendlichen Zellen allerdings um solche, die schon mit Hämoglobin versehen sind, weniger um noch hämoglobinlose, basophile Erythroblasten. Werden aber auch diese parasitiert, so könnte ein Teil der in ihnen gebildeten Merozoiten dadurch unter Umständen histiotrope Eigenschaften erlangen. In einem solchen Falle würde die Bildung von E.-Stadien eine *Späterscheinung* der Krankheit sein, wenn infolge der Anämie eine intensive Regeneration des Blutes und eine Ausschwemmung noch unreifer roter Blutzellen einsetzt. Trotz des Zugeständnisses einer solchen Entstehungsweise der E.-Stadien möchte RAFFAELE diese Möglichkeit aber höchstens dem *P. elongatum* zubilligen, das als einzige Vogelmalariaart eine ausgesprochene Tendenz zum Befall von Erythroblasten, selbst der jüngsten Stadien, besitzt und das gleichzeitig auch die einzige Art ist, bei der die reticuloendotheliale Phase nach Sporoziten- und nach Blutinfektion gleich häufig ist.

Die einzige Möglichkeit, zu einer exakten experimentellen Beweisführung und Klärung der Zusammenhänge zwischen E.-Stadien und pigmentierten Blutparasiten zu kommen, ist theoretisch darin gegeben, daß man Tiere mit absolut einwandfreien, d. h. reinen Erythrocytenformen infiziert. Auf diese Beweismöglichkeit, eventuell durch Einzel!-Infektion, haben wir verschiedentlich hingewiesen. Auch MANWELL betont die Notwendigkeit, sich über die Stellung der E.-Stadien im Lebenszyklus der Plasmodien durch Infektionsversuche mit einzelnen Parasiten (oder auch mit einer Anzahl sicher einheitlicher Formen, seien es E.-Stadien oder pigmentierte Parasiten) ein Urteil zu verschaffen.

Theoretisch ist also der Weg vorgezeichnet, nur stellen sich der *praktischen* Durchführung eines solchen Versuches, wovon wir uns selbst bereits überzeugt haben, außerordentliche Schwierigkeiten entgegen. Sehr viele günstige Umstände müssen zusammenwirken, um eine Infektion mit nur wenigen, eventuell nur einem einzigen Parasiten zum Haften zu bringen, d. h. also, es ist zunächst einmal eine große Zahl von Versuchstieren Bedingung. So erhielt z. B. DEMIDOWA bei ihren mit verschiedenen Mindestmengen von *P. relictum*-Parasiten ausgeführten Infektionsversuchen folgende Ergebnisse:

| | | | | | | | |
|--------|--------|-------------|--------------|-----------|--------|------------|----------|
| Von 20 | mit 50 | infizierten | Erythrocyten | beimpften | Vögeln | erkrankten | 5 = 25% |
| .. 40 | .. 25 | .. | .. | .. | .. | .. | 3 = 7,5% |
| .. 45 | .. 10 | .. | .. | .. | .. | .. | 2 = 4,4% |
| .. 30 | .. 5 | .. | .. | .. | .. | .. | 2 = 6,7% |
| .. 70 | .. 1 | .. | .. | .. | .. | .. | 2 = 2,9% |

Die technische Durchführung der Versuche ist nicht einfach; das mit physiologischer Lösung verdünnte parasitenhaltige Blut muß mikroskopisch auf die gewünschten Parasitenformen, in unserem Falle also die pigmentierten Schizogonien, untersucht und die einzelnen parasitenbefallenen Erythrocyten müssen aus dem Flüssigkeitstropfen isoliert werden. Ist das erreicht, eventuell mit Hilfe eines Mikromanipulators, dann folgt die vielleicht noch schwierigere Aufgabe, dem Versuchstier das infizierte Blutkörperchen zu applizieren.

Bei geschicktem und glücklichem Experimentieren kann jedoch auch die Einzellinfektion gelingen, wofür DEMIDOWAs Erfolge ein Beweis sind. Aber sogar dann ist — worauf REICHENOW¹ hinwies — trotz aller Vorsichtsmaßnahmen die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß einzelne E.-Stadienmerozoiten mitübertragen werden, die ihrer Kleinheit und Pigmentlosigkeit wegen bei der mikroskopischen Kontrolle des Tropfenpräparates nicht zu erkennen sind. Werden in derart infizierten Vögeln und in den von ihnen beimpften Tieren keine E.-Stadien mehr gefunden, so kann es allerdings als bewiesen gelten, daß sich die Blutformen nicht mehr umzuwandeln vermögen. Im umgekehrten Falle dagegen, d. h. wenn außer den pigmentierten Parasiten auch E.-Stadien auftreten, ist eine klare Entscheidung eben aus dem Grunde nicht möglich, weil sich auch unerkannte E.-Stadienmerozoiten im Impfmateriale befinden haben könnten.

Wenn aber selbst durch diesen theoretisch einwandfreien Versuch praktisch keine Entscheidung herbeigeführt werden kann, dann bleibt nichts anderes übrig, als sich auf die vorhin erörterten Wahrscheinlichkeitsbeweise zu beschränken.

In einer früheren Arbeit (4) hatten wir den Gedanken geäußert, daß eine „regressive“ Entwicklung der pigmentierten Parasiten der roten Blutkörperchen zu reticuloendothelialen Stadien, die ja eine Rückkehr zu einer ontogenetisch und phylogenetisch älteren, ursprünglicheren Lebensweise, also einen Atavismus, darstellt, wenig wahrscheinlich sei. Andererseits ist aber doch, wie wir zugeben, eine Reihe von Beispielen einer solchen Rückentwicklung bekannt, und es ist schließlich nicht einzusehen, warum den Plasmodien die ursprüngliche Fähigkeit zum Leben in anderen Zellen als den Erythrocyten schon kurze Zeit nach einer Sporoziteninfektion verloren gehen sollte. Bei dieser Überlegung darf aber die Tatsache nicht außer acht gelassen werden, daß damit auch das Vorhandensein einer Umstellungsfähigkeit vorausgesetzt wird, da zwischen den verschiedenen Arten der Wirtszellen gewisse Unterschiede bestehen, die sich auch in physiologischen Verschiedenheiten der in ihnen lebenden Parasiten bemerkbar machen (z. B. Pigmentbildung). Das eben bedeutet aber, daß die einzelnen Wirtszellen an die physiologischen Eigenschaften und die Anpassungsfähigkeit der Parasiten auch unterschiedliche Anforderungen stellen.

Während bei den bereits in einer Zelle befindlichen Parasiten die Entwicklungsrichtung schon determiniert ist, stehen dem *Merozoiten* vielleicht noch beide Möglichkeiten offen, er wäre also das Stadium, in dem sich die zukünftige Entwicklung entscheidet (BRUMPT, MANWELL und GOLDSTEIN, SCHULEMANN). SCHULEMANN sieht die Richtigkeit dieser Auffassung durch Versuchsergebnisse seines Mitarbeiters ZAIN bewiesen, während ZAIN selbst der Ansicht ist, daß seine Infektionserfolge mit abzentrifugiertem Plasma parasitenreichen Hühnerblutes auf reife, kurz vor der Sporulation stehende Schizogoniestadien zurückzuführen sind. Das käme aber u. E. ungefähr auf dasselbe heraus, da in solchen Schizonten die Merozoiten schon herausdifferenziert sind, von denen doch erst die Neuinfektion ausgeht. Insofern hätte auch RAFFAELE nicht so Unrecht, wenn er von „histiotropen“ und „hämotropen“ Merozoiten spricht.

Damit erhebt sich aber ein neuer Komplex miteinander in Zusammenhang stehender Fragen, die sich mit den Bedingungen beschäftigen, welche diese Entscheidung herbeiführen. Welchen Umständen ist es denn zuzuschreiben, daß die einen Merozoiten diese, die anderen jene Wirtszellart befallen? Welche Ursachen führen dazu, daß die Parasiten der roten Blutkörperchen wieder in Zellen des Reticuloendothels übergehen? Warum finden wir E.-Stadien nicht in allen blutinfizierten Tieren? Und welche Faktoren bewirken überhaupt in dem einen Falle eine starke Entwicklung der endothelialen Infektion, während es in dem anderen unter anscheinend den gleichen äußeren Bedingungen nicht dazu kommt?

¹ REICHENOW: In einer mündlichen Besprechung mit KIKUTH.

Ehe wir der Erörterung dieser Fragen einen eigenen Abschnitt widmen, seien noch kurz die Beziehungen der E.-Stadien zu der zweiten in den roten Blutkörperchen lebenden Phase der Plasmodien, den Gametocyten, gestreift. In reticuloendothelialen Zellen selbst sind noch bei keiner Plasmodienart Geschlechtsformen gefunden worden, was auch aus biologischen Gründen verständlich ist. CORRADETTI vermutet, daß die Merozoiten Hämoglobin benötigen, um sich zu Gameten zu entwickeln. Aber auch eine ursächliche Beteiligung der E.-Stadien an den in den Erythrocyten sich entwickelnden Gametocyten wird von verschiedenen Untersuchern, die sich zu dieser Frage äußern, für wenig wahrscheinlich gehalten. Bei der Erwähnung der zweierlei Schizontenformen unter den E.-Stadien, in denen verschiedene Autoren eine frühzeitige geschlechtliche Differenzierung zu sehen geneigt waren, wurde schon darauf hingewiesen, daß jedenfalls die Zahl der Gametocyten im peripheren Blut bei *P. circumflexum* keinen Anhaltspunkt für eine solche Vermutung und damit die Bildung von Geschlechtsformen aus E.-Stadien gab. Einzig bei *P. elongatum* hält RAFFAELE diese Möglichkeit für gegeben, da er im Blut häufig zahlreiche Gametocyten fand, während die Schizogoniefornen in den roten Blutkörperchen sehr spärlich waren. Ein solches Verhalten würde aber für diese Plasmodienspezies eine nahezu völlige Übereinstimmung mit den bei den Haemoproteidae vorliegenden Verhältnissen herstellen.

Planmäßige Untersuchungen zur Frage der Gametenentstehung aus E.-Stadien stehen aber noch aus, so daß sich ein näheres Eingehen darauf erübrigt. Vielleicht könnten in diesem Falle Infektionsversuche mit reinen E.-Stadien, wie sie vielleicht am besten aus den Gehirnendothelien zu gewinnen wären, zum Ziele führen, ohne daß eine Verunreinigung mit Erythrocytenparasiten den Erfolg auch hier in Frage stellte.

Der Entwicklungszyklus der Plasmodien im Wirbeltier.

Die neugewonnenen Erkenntnisse über die endotheliale Phase der Malariaparasiten bedeuten nun eine weitgehende Umgestaltung unserer Vorstellungen über den Lebenszyklus der Plasmodien innerhalb des Wirbeltierkörpers. Wir wollen an Hand der schematischen Darstellung (Abb. 20) erläutern, wie wir uns unter Einordnung der neuen Befunde den Entwicklungsablauf beispielsweise eines Vogelplasmodiums nunmehr zu denken haben.

Wenn die Sporozoiten aus der Mücke in den Vogelkörper geraten, werden sie entweder durch den Blut- oder Lymphstrom rasch in die verschiedenen Organe zerstreut oder sie bleiben in dem der Injektionsstelle benachbarten Gewebe liegen. Im Innern beweglicher oder festsitzender reticuloendothelialer Elemente, in das sie wahrscheinlich nicht aktiv, sondern durch Phagocytose gelangen, beginnen sie nach einer gewissen Latenzzeit ihre Entwicklung. Diese führt unter Wachstum und Kernvermehrung zu pigmentlosen, vielkernigen Schizogoniefornen, welche die aus den Erythrocyten bekannten Schizogonien der gleichen Plasmodienart an Größe erheblich übertreffen können. Erst die beim Zerfall dieser Teilungsformen freiwerdenden Merozoiten sind fähig, in die roten Blutkörperchen einzudringen. Ein Teil von ihnen kann aber auch aufs neue in Zellen des RES. oder in nichtphagocytierenden Endothelzellen seine Entwicklung fortsetzen. Diese endothelialen Stadien vermögen zu jeder Zeit wieder Merozoiten ins Blut zu schicken und auf diese Weise auch zur Ursache von Rezidiven zu

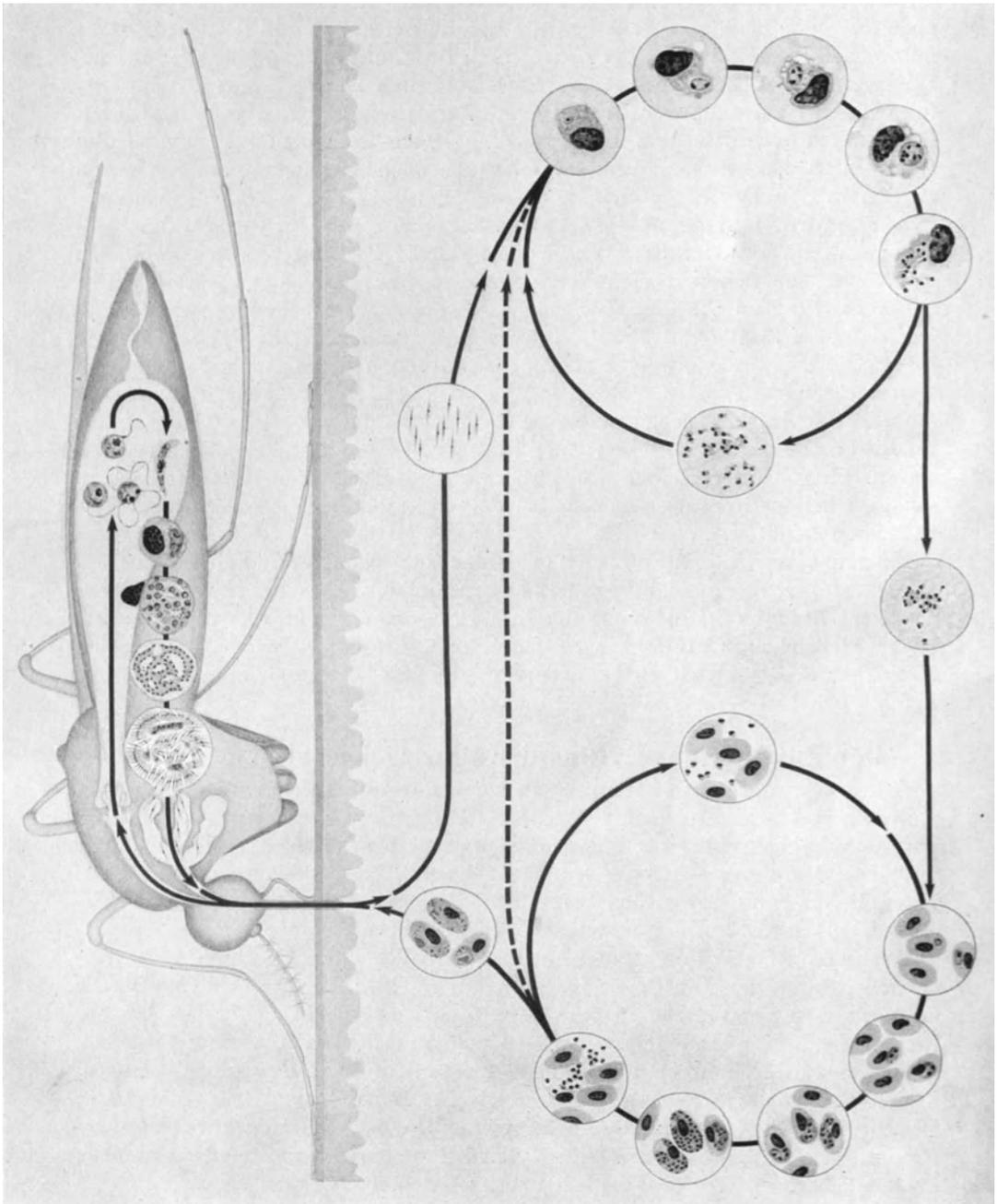


Abb. 20. Schematische Darstellung des Entwicklungszyklus eines Vogelplasmodiums. (Nach KIKUTH und MUDROW.) (Erklärung siehe unten.)

Oben: Geschlechtliche Entwicklung in der Mücke. Unten: Ungeschlechtliche, schizogonische Vermehrung im Vogel. Rechts: Reticuloendotheliale Phase (E.-Stadien), Initialentwicklung der Sporoziten. Links: Erythrocytäre Phase, ungeschlechtliche Vermehrung und Gametenbildung. Gestrichelt: Wahrscheinlicher, aber noch nicht exakt erwiesener Übergang der Blutformen in die reticuloendotheliale Phase.

werden. Gameten entstehen wahrscheinlich, außer etwa bei *P. elongatum*, aus diesen Formen nicht.

Die pigmentbildenden Blutparasiten ihrerseits, deren Zyklus uns bisher allein bekannt war, können möglicherweise unter besonderen Umständen statt in Erythrocyten auch in reticuloendotheliale Zellen übergehen — vielleicht auch erst auf dem Umweg über eine Erythroblastenphase — und sich in pigmentlose Stadien umwandeln. Die E.-Stadien hätten demnach eine dreifache Genese (aus Sporozoiten, aus ihresgleichen und aus Blutformen), während die Erythrocytenparasiten außer auf ihresgleichen auch auf E.-Stadien zurückzuführen sind. Die erneute Vermehrung der Blutstadien kann ebenso wie die der endothelialen Formen zu Rückfällen Veranlassung geben. Die Bildung der Geschlechtsformen, welche die Fortsetzung des Entwicklungszyklus in der Mücke gewährleisten, erfolgt vermutlich allein aus den erythrocytären Schizogonien.

Der Entwicklungskreis der Plasmodien in Wirbeltier und Überträger, der nach der bisherigen Anschauung aus zwei verschiedenen Phasen bestand, weitet sich nun durch die Entdeckung der E.-Stadien und ihrer engen Beziehung zu den Sporozoiten zu einem dreiphasischen aus, von denen sich zwei im Körper des Wirbeltieres abspielen: die eine, primäre, in beweglichen oder festsitzenden Zellen des RES. ablaufende ungeschlechtliche Vermehrung in Form pigmentloser E.-Stadien, und die aus ihr erst hervorgehende Entwicklung pigmentierter Parasiten in den roten Blutkörperchen, die gegenüber der endothelialen Phase später im allgemeinen stark in den Vordergrund tritt. In dieser neuen Auffassung vom Lebenszyklus der Plasmodien erfüllt sich die GRASSISCHE Vermutung eines besonderen Entwicklungsstadiums während der Inkubation, wenn auch in anderer Form, als GRASSI seinerzeit wohl angenommen hat.

Pathogenität der E.-Stadien.

Über die pathogene Wirkung der E.-Stadien auf ihren Wirt können wir uns verhältnismäßig kurz fassen. Da ihre absolute Trennung von den Erythrocytenparasiten bisher nicht gelang und auch ihrer Natur nach nicht möglich ist, läßt sich ihr Einfluß auf den Wirtsorganismus nicht rein erfassen. Die Verfolgung des Infektionsverlaufes bei E.-stadienhaltigen Tieren sowie ein Vergleich mit anderen, in denen es nicht zur Ausbildung einer endothelialen Infektion kam, ermöglichen aber immerhin die Feststellung, daß die Pathogenität dieser Plasmodienformen offenbar in der Hauptsache eine Funktion ihrer Zahl ist, während ihnen besondere toxische Eigenschaften bzw. Zerfallsprodukte zu fehlen scheinen. Mit einem schwächeren E.-Stadienbefall werden Vogel oder Huhn fertig; sind sie aber schon von Anfang an in größerer Menge im Organismus vorhanden (nach Infektion mit großen Sporozoitenzahlen oder mit E.-stadienreicher Lebersuspension, wie in unseren Passagenimpfungen), oder gelangen sie aus irgendeinem Grunde später zu stärkerer Vermehrung, so nimmt die Erkrankung einen tödlichen Verlauf.

Die ursächliche Beteiligung der E.-Stadien am Tode der in der akuten Phase der Malaria eingegangenen sporozoiteninfizierten Hühner ist offensichtlich, und noch weniger zweifelhaft ist die pathogene Rolle, die sie bei den in der 4. Krankheitswoche nach dem Abklingen der Blutinfektion gestorbenen blutinfizierten Hühnern spielen (JAMES, JACOBI, MUDROW). Zu der gleichen Ansicht über ihren

Anteil an der Schwere des Krankheitsverlaufes sind MANWELL und GOLDSTEIN bei *P. circumflexum* gekommen. Sie fanden die E.-Stadien fast ausschließlich in Vögeln, die der Infektion erlegen waren, und zwar in der akuten Phase. Der einzige Nachweis von endothelialen Parasiten im chronischen Stadium erfolgte im Falle eines tödlich endenden Rezidivs. Auch nach RODHAINs Meinung ist der endotheliale Befall bedeutsam für die Schwere des Krankheitsbildes und die E.-Stadien sind nach ihm mit großer Wahrscheinlichkeit als eine der Ursachen zum Tode der Pinguine anzusehen. Der Zusammenhang zwischen der Stärke der E.-Stadieninfektion und ihrer Pathogenität ist bei *P. elongatum* besonders auffällig. Während der amerikanische Stamm anscheinend weniger E.-Stadien ausbildet und die Vögel meist den akuten Anfall überstehen, erlagen von den von RAFFAELE mit dem italienischen Stamm beimpften Vögeln 96% der Krankheit, und zwar innerhalb kurzer Zeit. Der Tod trat hier in vielen Fällen schon ein, ehe sich die Blutinfektion überhaupt stärker bemerkbar machen konnte.

WOLFSON beobachtete bei E.-stadienhaltigen Kanarienvögeln in viel höherem Prozentsatz pathologische Organveränderungen als bei E.-stadienfreien, mit dem gleichen Stamm infizierten Tieren (*P. cathemerium*, Walddrosselstamm). Die Milzvergrößerung war bei den positiven viel ausgesprochener als bei den negativen, und Milzinfarkte, die erstmals von HEWITT genauer untersucht und beschrieben wurden, fanden sich in 75% der E.-stadienpositiven gegenüber 37% der negativen; bei den von WOLFSON beobachteten Hirnödemen und -hämorrhagien betrug das Verhältnis 46 : 29%. Trotz dieser eindeutig stärkeren Beteiligung der E.-stadienhaltigen Vögel möchte WOLFSON die Ursache dieser Schädigungen in der erythrocytären Infektion sehen.

Eine solche Auffassung wird aber den Tatsachen nicht gerecht. Wie HEWITT zeigen konnte, ist mit den Milzinfarkten regelmäßig eine Thrombose der Hauptvene, zum Teil auch der kleineren Venen vergesellschaftet, die er als Primärschädigung ansieht und auf eine durch Hyperämie bedingte Stase zurückführt. Daß nun die E.-Stadien auf Grund ihres Sitzes in den Wandzellen der Gefäße eine solche zur Thrombosierung führende Blutstauung hervorrufen können, zumindest aber begünstigen, ergibt sich ganz eindeutig aus dem histologischen Bild E.-stadienhaltiger Organe. Durch ihr Wachstum bewirken die E.-Stadien eine Dehnung und Vorwölbung ihrer Wirtszellen in das Gefäßlumen und verursachen damit seine Verengerung bzw. einen vollständigen Verschuß. Neben dem Funktionsausfall der betroffenen Wirtszellen beruht die pathogene Wirkung der E.-Stadien also in der Hauptsache auf einer mechanischen Behinderung der Organfunktion und einer bei starkem Befall beträchtlichen Störung der Blutzirkulation. Das zeigt sich am deutlichsten bei den Stämmen, bei denen die pigmentlosen Formen eine besondere Vorliebe für die Endothelzellen der Gehirncapillaren aufweisen, dem *P. gallinaceum* und dem *P. cathemerium*. Die Entwicklung zahlreicher E.-Stadien kann zu einer vollständigen Blockierung und Verstopfung der Capillaren über weite Strecken und damit zu einem Funktionsausfall der betroffenen Stellen führen und den Tod der infizierten Tiere unter Lähmungserscheinungen bewirken (JAMES, KIKUTH und MUDROW). SCHULEMANN und KNOCHÉ beobachteten bei mit Palladiumlösung behandelten Hühnern, bei denen sich daraufhin massenhaft E.-Stadien entwickelt hatten, „schwerste Störungen im Zentralnervensystem. Wir sahen Sitz- und andere Gleichgewichtsstörungen, Schläfrigkeit, Krämpfe, unter denen 6 von 7 Tieren starben. Das

7. Tier kam unter den Erscheinungen einer Apoplexie zum Exitus. Bei der Gehirnsektion wurden kleine und größere Blutungen festgestellt. . . . Die Blutungen entstehen durch Gefäßverschuß.“

Wenn den E.-Stadien somit, wie wir zeigen konnten, unter günstigen Entwicklungsbedingungen neben der erythrocytären Infektion eine wesentliche Rolle als Todesursache zuzuschreiben ist, so könnte man aus dieser Tatsache schon auf Beziehungen zwischen der E.-Stadienentwicklung und der Lebensdauer der Tiere schließen. Solche Beziehungen sind nun zweifellos vorhanden, wenn sie auch nicht so eindeutig sind, wie es zunächst erscheinen möchte. Die naheliegende Annahme, daß E.-stadienbehaftete Vögel früher sterben als andere, in denen sich nur eine erythrocytäre Infektion entwickelt, schien in den Tatsachen eine Bestätigung zu finden.

So starben z. B. unsere E.-Stadienpassagenvögel regelmäßig innerhalb von 6—8 Tagen nach der Infektion unter massenhaftem Befall mit E.-Stadien, während die mit dem verwandten *Cathemerium*-Blutstamm infizierten Tiere kaum je der Infektion erlagen und nur sehr selten spärliche E.-Stadien aufwiesen. Auch HEGNER und WOLFSON hatten die Erfahrung gemacht, daß die von „*Toxoplasma*-ähnlichen“ Parasiten befallenen Vögel durchschnittlich früher eingingen als die, welche frei von diesen Formen waren, und belegen dies im einzelnen für *P. cathemerium*, *P. relictum* und *P. nucleophilum*. In einer späteren Veröffentlichung macht jedoch WOLFSON (1940) auf Grund weiterer Untersuchungen dieses Urteil rückgängig und meint, daß die Unterschiede in der Lebensdauer zwischen beiden Gruppen nicht nennenswert seien und daß in manchen Fällen sogar die E.-stadiennegativen Vögel früher sterben.

Entsprechende Beobachtungen haben wir neuerdings ebenfalls machen können (unveröffentlicht). Vitamin-B₁-arm ernährte Kanarienvögel, die mit Blut eines mit *Cathemerium*-Sporoziten infizierten Vogels beimpft wurden, erlagen innerhalb weniger Tage einer heftigen Blutinfektion, ohne daß in ihren Organen E.-Stadien nachgewiesen werden konnten, während sich in den normal gefütterten bzw. den im B₁-Überschuß gehaltenen Kontrollen nach längerem Krankheitsverlauf E.-Stadien fanden. Ein ähnliches Bild bieten aber auch, wie wir wissen, die blutinfizierten Hühner, bei denen die frühzeitig in der akuten Phase verstorbenen nur selten exo-erythrocytäre Parasiten enthalten, wogegen diese in den in der 3.—4. Woche nach der Infektion gestorbenen oder getöteten Tieren mit größter Regelmäßigkeit zu beobachten sind (vgl. S. 38). Daß bei den *sporoziten*infizierten Hühnern die Verhältnisse anders liegen und hier gerade die frühverstorbenen in einem höheren Prozentsatz Träger von E.-Stadien sind entsprechend unseren leberinfizierten Passagenvögeln, ermöglicht uns gleichzeitig eine Erklärung der scheinbaren Widersprüche.

Allem Anschein nach hängt doch die früh oder erst verspätet einsetzende starke E.-Stadienentwicklung, welche auf die Lebensdauer der beimpften Tiere von maßgeblichem Einfluß ist, von der *Art* des Impfmaterials, d. h. von der *Menge der in ihm enthaltenen E.-Stadien* ab. Sind die Bedingungen für eine reticuloendotheliale Masseninfektion von vornherein günstig (Impfung mit E.-stadienreichen Organen: Gehirn, Leber oder auch Sporoziteninfektion), so sind auch in frühverstorbenen Tieren E.-Stadien nachweisbar, während mit Blut beimpfte Tiere einer heftigen erythrocytären Infektion erliegen können, ehe eine E.-Stadieninfektion Zeit hatte sich zu entwickeln.

Bedingungen der E.-Stadienentwicklung.

In den vorhergehenden Abschnitten ist schon mehrmals die Frage gestellt worden, worauf die Unterschiede in der E.-Stadienentwicklung beruhen, die wir zwischen verschiedenen Plasmodienarten oder Stämmen einer Art oder schließlich zwischen verschiedenen, mit ein und demselben Stamm beimpften Vögeln antreffen. Dieses Problem, dem die auf S. 62 genannten Fragen zugehören, ist heute kaum erst in einigen Einzelheiten erklärbar. Besondere Unter-

suchungen liegen darüber bisher nur vereinzelt vor; doch können wir bei dem Versuch, uns eine Übersicht zu verschaffen, auch die Ergebnisse anderer Untersuchungen und Beobachtungen heranziehen.

Bei der Frage nach der E.-Stadienbildung und -entwicklung sind sowohl im Parasiten als auch im Wirt gelegene Bedingungen zu berücksichtigen. Der wichtigste, die Plasmodien betreffende Faktor und zugleich die Primärursache der E.-Stadienentstehung ist der Umstand, daß die E.-Stadien eine, entwicklungsgeschichtlich begründet, notwendige Phase der Sporozoitenentwicklung darstellen, sie *müssen* daher nach *jeder* Infektion mit Sporozoiten einer Plasmodienart, bei welcher ein derartiger Entwicklungsablauf nachgewiesen oder zumindest wahrscheinlich ist, auftreten. Wie lange jedoch der endotheliale Zyklus neben dem erythrocytären einhergehen kann, das ist möglicherweise als Ausdruck einer verschieden starken „Virulenz“ der einzelnen Arten, besser gesagt, einer verschieden ausgeprägten Anpassung an das Leben in Zellen des RES. oder in roten Blutkörperchen aufzufassen. Wir erwähnten schon früher die Ansicht von JAMES und RAFFAELE, daß die nichthämoglobinhaltigen Zellen des RES., die den Zellen des Mückengewebes daher ähnlicher sind als die Erythrocyten, an die Anpassungsfähigkeit der Sporozoiten zunächst wahrscheinlich geringere Anforderungen stellen. Daß eine Entwicklung im Reticuloendothel nach Sporozoiteninfektion eher zu beobachten ist als nach Blutinfektion, hält auch UNGO-MUGDAN, die zwar von einem ursächlichen Zusammenhang zwischen E.-Stadien und Sporozoiten nicht überzeugt ist, für eine durch Mückenpassage hervorgerufene „Virulenzsteigerung“, die eine größere Fähigkeit der Plasmodien zum Eindringen in endotheliale Zellen zur Folge haben soll.

Auf seiten des Wirtes spielt der ganz allgemein als größere oder geringere *Resistenz* bezeichnete Komplex von Faktoren eine Rolle, der in dem einen Fall eine schwächere, in dem andern eine stärkere Entwicklung von E.-Stadien ermöglicht, ebenso wie die natürliche Widerstandsfähigkeit auch für den Ablauf der Blutinfektion von Bedeutung ist. Einer der dabei in Frage kommenden Faktoren scheint das *Alter* der Versuchstiere zu sein. So benutzt man z. B., wenn man mit den E.-Stadien des *P. gallinaceum* experimentieren will, am besten junge Hühner. Eine E.-Stadieninfektion bildet sich in Küken leichter aus und sie erliegen ihr auch häufiger als ältere Hühner. Daß die E.-Stadien dort auch früher nachweisbar werden als in den erwachsenen Tieren, hängt mit dem überhaupt rascheren Verlauf der Erkrankung zusammen, wie er gleichfalls nach i. v. Infektion zu beobachten ist (WEBER). Die Körpergröße bzw. die Blutmenge ist offenbar dabei von Einfluß.

Ein weiterer Faktor ist vermutlich in der *Rasse* der infizierten Tiere gegeben, z. B. erscheint die weiße Leghornrasse zum Nachweis der E.-Stadien des *P. gallinaceum* geeigneter. Eine etwas größere Zahl von Beispielen läßt sich dafür anführen, daß auch die *Artzugehörigkeit* der Versuchstiere, die ja überhaupt entscheidend ist für das Angehen einer Malariainfektion, die Ausbildung und Häufigkeit der E.-Stadien wesentlich beeinflußt. So beobachtete RAFFAELE in verschiedenen mit *P. elongatum* infizierten Vogelarten Unterschiede im Mengenverhältnis zwischen Blutparasiten und E.-Stadien: bei Kanarienvögeln überwog der *reticuloendotheliale* Zyklus und die Infektion der roten Blutkörperchen war, gemessen an der Zahl der Schizonten, im allgemeinen sehr gering, dagegen wiesen infizierte Distelfinken eine stärkere *Blutinfektion* auf. Während bei

P. relictum die E.-Stadien in Kanarienvögeln und Sperlingen auch nach Sporoziteninfektion sehr spärlich sind, sahen wir bei einer Elster, die an einer natürlichen Relictuminfektion eingegangen war, massenhaft E.-Stadien in den Gehirncapillaren. Besonders aufschlußreich ist die Beobachtung von RODHAIN, daß das mit *P. relictum* identische oder zumindest nahe verwandte Plasmodium aus dem Pinguin in blutinfizierten Kanarienvögeln *überhaupt keine* E.-Stadien ausbildet, während bei den Pinguinen der Entwicklung in reticuloendothelialen Zellen mindestens die gleiche Bedeutung zuzukommen scheint wie dem erythrocytären Zyklus.

Bei dem von ihr isolierten Walddrosselstamm von *P. cathemerium* sah WOLFSON gleichfalls Unterschiede in der E.-Stadienentwicklung je nach der Art des Wirtstieres.

In jungen Enten, bei denen die Infektion milder verläuft als in Kanarienvögeln, fand sie keine E.-Stadien, während alle mit Sporoziten oder mit Blut aus ihresgleichen beimpften Kanarienvogel pigmentlose Formen ausbildeten. Infizierte sie dagegen Kanarienvogel mit Entenblut, so traten die endothelialen Formen erst nach einigen weiteren Kanarienvogelpassagen wieder auf; mit Taubenblut beimpfte Kanarienvogel enthielten dagegen zum Teil schon in der ersten Passage E.-Stadien. Ob diese auch in den Tauben vorkamen oder vermißt wurden, erwähnt WOLFSON nicht. Eine gleichfalls infizierte Eule (*Bubo virginianus* virg.) wies keine pigmentlosen Stadien auf, bei 2 Küken waren die Ergebnisse unsicher. Diese letztgenannten Befunde sind allerdings zahlenmäßig zu klein, als daß sich daraus irgendwelche Schlußfolgerungen ziehen ließen.

Eine andere Ursache unterschiedlicher E.-Stadienentwicklung — allerdings in mehr zeitlicher Beziehung — liegt in der Herkunft des zur Infektion benutzten Blutes, d. h. das Auftreten der E.-Stadien steht in Beziehung zur Phase der Erkrankung des Blutspenders. In Versuchen von MOSNA (nach DE RITIS) mit *P. gallinaceum* traten E.-Stadien schon in der 2. Woche auf, wenn das Spenderhuhn das akute Krankheitsstadium bereits überstanden hatte, also in ihm die E.-Stadienbildung schon vorgeschritten war. Dagegen waren sie erst nach der bekannten 4wöchigen Frist nachweisbar, wenn das Blut in der akuten Phase entnommen wurde. Hier erscheint die E.-Stadienentwicklung sowohl vom Parasiten als auch vom Wirt abhängig.

Für die Widerstandsfähigkeit der plasmodieninfizierten Tiere gegenüber der E.-Stadieninfektion spielt, wie bei jeder anderen Erkrankung, auch die *körperliche Verfassung* eine Rolle. Schwächliche Tiere gehen eher an einer E.-Stadieninfektion zugrunde (MANWELL und GOLDSTEIN). Im Rahmen der „körperlichen Verfassung“ ist nun der Zustand des RES. von besonderer Bedeutung. CHORTIS hat darüber Untersuchungen bei verschiedenen Gruppen von Hühnern angestellt: bei Tieren, die in der akuten oder chronischen Phase der Malaria eingegangen waren, bei solchen, die vor der Infektion oder erst während des chronischen Stadiums entmilzt wurden, und schließlich bei Hühnern, die seit dem Erscheinen der Blutformen mit Chinin behandelt worden waren. Er schließt aus seinen Befunden, daß die Ausbildung von E.-Stadien lediglich die Folge einer verminderten phagocytären Funktion, also einer Schädigung des Reticuloendothels, und damit eine zufällige Erscheinung darstellt. Daß diese Schädigung tatsächlich Ursache des Parasitenbefalls sei, glaubt er daraus entnehmen zu können, daß er Anzeichen einer Funktionsverminderung bei den Endothelzellen der Gehirncapillaren malariakranker Hühner auch dann gefunden hat, wenn diese nicht bzw. noch nicht von E.-Stadien befallen waren.

Die Schlußfolgerungen von CHORTIS sind aber aus verschiedenen Gründen nicht beweisend. Einmal wissen wir aus den Feststellungen von TORRIOLI und SCHULEMANN in Bestätigung älterer Anschauungen, daß die Capillarendothelien

im Gehirn nicht zum eigentlichen RES. gehören, weil sie sich nicht an der Phagocytose beteiligen. Aus diesem Grunde kann man an ihnen natürlich auch keine Funktionsverminderung des RES. feststellen. Zum anderen würde man auch die E.-Stadienentwicklung im Frühstadium der Erkrankung nach Sporozoiteninfektion kaum mit einer Schädigung des RES. begründen können. Im Gegensatz zu CHORTIS sieht nun SCHULEMANN gerade in einer Reizung des RES. und in der starken Phagocytose die Ursache der E.-Stadienentwicklung besonders in blutinfizierten Tieren.

Beeinflußbarkeit der E.-Stadieninfektion.

Versuche einer Entwicklungsförderung.

SCHULEMANN'S Anschauung gründet sich auf die Ergebnisse von Versuchen, die auf eine willkürliche Hervorrufung der endothelialen Infektion abzielten, um sie experimenteller Arbeit sicher zugänglich zu machen.

Die Bemühungen, bei *P. gallinaceum*-infizierten Hühnern durch „Blockade“, d. h. durch zeitweise Ausschaltung des RES. durch kolloidale Kupferlösung nach der Methode von v. JANCÓS, eine Änderung des Infektionsablaufes zu bewirken, blieben ohne ein verwertbares Ergebnis. Ebenso wenig eindeutig erscheinen auch die nach derselben Methode von MOSNA unternommenen, von CHORTIS zitierten Versuche, da ein Unterschied zwischen behandelten und nichtbehandelten Hühnern nicht ersichtlich ist. Sie führten lediglich zu der Feststellung, daß die dadurch hervorgerufene Läsion der reticuloendothelialen Zellen nicht die Entwicklung der E.-Stadien zu beeinflussen vermochte.

SCHULEMANN und seine Mitarbeiter griffen daraufhin zu dem Mittel der Reizung des RES. mit Hilfe von Vitalfarbstoffen oder kolloiden Metalllösungen (s. auch S. 44). Dabei zeigte sich, daß auf dem Höhepunkt des Blutbefalls i. v. gegebene kolloide Palladiumlösungen eine rasche Verminderung der Erythrocytenparasiten bewirkten. Wurden die Tiere schon vorher behandelt, dann kam es oft nur zu einer schwachen Blutinfektion; durch prophylaktische Palladiumgaben konnte zudem die Frist zwischen dem Infektionstermin und dem Erscheinen der ersten Blutparasiten verlängert werden. Eine mehrmalige Palladiumbehandlung der Hühner vor und nach der Impfung mit parasitenhaltigem Blut führte bei der Mehrzahl der Tiere zu einem außerordentlich heftigen, meist tödlichen E.-Stadienbefall, der innerhalb der üblichen Zeit, in der 4. Krankheitswoche, bemerkbar wurde. Diese Tiere wiesen auch im Gegensatz zu den nichtbehandelten besonders schwere klinische Erscheinungen auf.

„Reizungen des RES. führen also zu einer Umstellung des Infektionsablaufes. Von den aktivierten Zellen des RES. werden offenbar die infizierten Erythrocyten während einiger Zeit in erhöhtem Maße phagocytiert, so daß die Blutinfektion nur langsam und mitunter auch nur unvollkommen zur Entwicklung kommt. Während wahrscheinlich die Mehrzahl der phagocytierten Parasiten vernichtet wird, entwickeln sich die ja auch aufgenommenen Merozoiten weiter. Schwerste E.E.-Infektion ist dann die beobachtete, oben beschriebene Folge.“

In den infizierten, nichtbehandelten Tieren ist nach SCHULEMANN'S Ansicht der Vorgang im Grunde der gleiche, wenn er auch nicht mit der gleichen Intensität abläuft. Während des akuten Anfalls setzt eine starke Phagocytose ein, die zur Vernichtung eines großen Teiles der Erythrocytenparasiten und damit zur Überwindung der Blutinfektion führt. Von den durch die Phagocyten einverleibten Parasiten gehen die Schizogoniestadien zugrunde, während die undifferenzierten Merozoiten der Auflösung entgehen und sich zu E.-Stadien weiter-

entwickeln. Ob diese an sich gewiß einleuchtende Auffassung zu Recht besteht, werden künftige Untersuchungen lehren müssen. Es ist unter dieser Voraussetzung nur verwunderlich, daß wir dann bei sporozoiteninfizierten Tieren nicht auf die gleiche Erscheinung stoßen, nämlich auf ein Ansteigen der Zahl E.-stadienbefallener Tiere beim Nachlassen der Blutinfektion; oder äußert sich darin eine Immunität gegenüber der E.-Stadienfrühinfektion? SCHULEMANN hat jedenfalls Recht, wenn er meint, „daß bei aller jetzt scheinbar gewonnenen Klarheit doch immer wieder neue Probleme auftauchen, die weiterer Bearbeitung bedürfen“.

Hemmungsversuche. Sero- und Chemotherapie.

Ebenso wie es möglich erschien, die Ausbildung von E.-Stadien durch bestimmte Verfahren zu fördern, lag auch der Gedanke nahe, sie durch geeignete Methoden oder Substanzen in ihrer Entwicklung zu hemmen und damit also die Infektion therapeutisch zu beeinflussen.

HEGNER und ESKRIDGE haben bei Kanarienvögeln, die mit einem virulenten *Cathemerium*-Stamm infiziert waren, durch intraperitoneale Vorbehandlung mit Serum anderer Vögel, die sich in der akuten Phase der Erkrankung befanden, eine wesentliche Milderung des Infektionsverlaufes erreichen können. Wir haben nun untersucht (unveröffentlicht), ob sich eine solche Wirkung auch bei unseren E.-Stadienvögeln erzielen ließe. Die durch Verimpfung von Lebersuspension übertragene E.-Stadieninfektion des *P. cathemerium*, die wir, wie auf S. 39 erwähnt, über 153 Passagen hinweg verfolgten, endete unbeeinflußt innerhalb von 6—8 Tagen tödlich. Eine etwaige Serumwirkung konnte sich also in einer Abschwächung der Blutinfektion, einer Verlängerung der Lebensdauer sowie in einer Verminderung der E.-Stadienzahl in den Organen äußern. Als Serumsponder verwendeten wir Kanarienvögel, die mit dem *Cathemerium*-Blut-Stamm (s. S. 39) infiziert waren, und zwar töteten wir die Tiere für einen Versuch in der akuten Phase auf dem Höhepunkt der Blutinfektion, für einen zweiten in der Latenzzeit ungefähr 4 Wochen nach dem Verschwinden der Parasiten aus dem peripheren Blut. Von jedem Vogel gewannen wir rund 0,3 ccm Serum.

Die Versuche wurden folgendermaßen durchgeführt: Die Kanarienvögel wurden wie üblich intramuskulär mit 0,2 ccm der E.-stadienhaltigen Lebersuspension infiziert und erhielten zu gleicher Zeit entweder 0,2 ccm Serum intravenös oder 0,45 ccm Serum intramuskulär, während die in gleicher Weise infizierten Kontrollvögel unbehandelt blieben. Trotz der verhältnismäßig hohen Serumdosen — HEGNER und ESKRIDGE verabreichten zwar noch etwas mehr: das Zweieinhalbfache der Serummenge eines Vogels — war weder bei dem Serum aus den akut kranken noch aus den latentinfizierten Spendern irgendein Einfluß auf den Infektionsverlauf zu beobachten. Die behandelten Tiere starben am 7. und 8. Tage ebenso wie die Kontrollen und wiesen auch den gleichen starken E.-Stadienbefall der Organe auf. Von derselben Wirkungslosigkeit wie die Serumbehandlung war auch die gleichzeitig mit der Infektion erfolgende Verabreichung einer Leberaufschwemmung aus akut oder chronisch malariakranken Vögeln.

Die von den verschiedenen Autoren unternommenen Versuche einer chemotherapeutischen Beeinflussung verliefen bisher — mit einer Ausnahme — genau so ergebnislos. JAMES und TATE, die als erste beobachteten, daß eine Chininbehandlung zwar imstande war, das periphere Blut malariakranker Hühner parasitenfrei zu machen, aber eine spätere, oft zum Tode führende Entwicklung großer E.-Stadienmengen nicht zu verhindern vermochte, sahen in dieser Tatsache einen Hinweis zur Erklärung mancher bisher unverständlicher Erschei-

nungen in der Therapie der Malaria. BRUMPT, BOVET und BRUMPT beobachteten gleichfalls einen Einfluß von Chinin, Atebrin, Plasmochin und dem französischen Gametenmittel Rhodoquine auf die Blutformen des *P. gallinaceum* bei „kurativer“ Behandlung, d. h. auf die schon ausgebildete Blutinfektion, während den gleichen Mitteln ein prophylaktischer Effekt sowohl nach Infektion mit Sporozoiten als auch nach Blutübertragung vollkommen abging. In beiden Fällen erschienen die Blutformen trotz Behandlung nach 5—10 Tagen, also nach Ablauf einer normalen Inkubationszeit. Dieses Verhalten wird von BRUMPT und Mitarbeitern aus dem Vorhandensein der endothelialen Phase begründet, in deren augenscheinlicher chemotherapeutischer Unbeeinflussbarkeit sie wie JAMES und TATE eine Erklärung für das Versagen der Prophylaxe und das Auftreten von Rezidiven nach Behandlungsabschluß erblicken.

Über entsprechende therapeutische Mißerfolge mit Chinin oder den synthetischen Mitteln gegenüber einer E.-Stadieninfektion berichten auch RAFFAELE, RODHAIN (4), SCHULEMANN (nach Versuchen mit KOHLSCHÜTTER) und DE RITIS. Die Beobachtung von CORRADETTI, der nach 6tägiger Itachina- (italienisches Atebrin) Behandlung während der Inkubation eine Verzögerung der Blut- wie der E.-Stadieninfektion sah, steht in gewissem Widerspruch zu den Befunden von BRUMPT und Mitarbeitern, die von Atebrin keine prophylaktische Wirkung auf die Parasiten feststellen konnten. Aber auch der von CORRADETTI berichtete Effekt des Itachinas bestand nur in einer Verzögerung, nicht dagegen in einer völligen Unterdrückung der endothelialen Infektion. VILLALOBOS beobachtete in mit Atebrin behandelten, blutinfizierten Hühnern gleichfalls ein verzögertes Angehen der Blutinfektion; E.-Stadien konnte er in diesen Tieren, die zum gleichen Zeitpunkt wie die stark positiven Kontrollen getötet wurden, nicht, d. h. wahrscheinlich *noch* nicht nachweisen. Infizierte er die Hühner dagegen statt mit Blut mit E.-stadienreicher Gehirnemulsion, so traten Blutformen wie E.-Stadien in Atebrintieren und Kontrollen zur gleichen Zeit auf; auch sein Versuchsergebnis bestätigt also die Unwirksamkeit des Atebrin auf die reticulo-endotheliale Infektion. DE RITIS fand, daß die E.-Stadieninfektion in seit dem Erscheinen der Blutparasiten mit Chinin behandelten Tieren normal ablief und daß der Prozentsatz der in der 4. Woche p. i. gestorbenen E.-stadienhaltigen Hühner nicht von dem der unbehandelten abwich, und schloß daraus, daß sich die E.-Stadieninfektion am Ende der Inkubation schon so entwickelt hat, daß sie trotz verlängerter Behandlung mit Chinin nicht zu beeinflussen ist.

Unsere eigenen chemotherapeutischen Versuche ergaben bei der E.-Stadieninfektion des *P. cathemerium* (leberinfizierte Tiere) ein völliges Versagen von Chinin, Atebrin und Certuna, das dem Mißerfolg der „Serumtherapie“ nahezu entsprach, außer daß bei einigen Tieren eine geringe Verzögerung des Blutbefalls zu beobachten war. Von diesen Mitteln *hob sich aber das Plasmochin in gewisser Hinsicht ab*. Es vermochte das Erscheinen der Blutparasiten um einige Tage zu verzögern, schwächte die Blutinfektion ab und bewirkte sogar zuweilen ein Überleben der Vögel. Besonders bedeutsam erscheint aber der Umstand, daß auch die Menge der E.-Stadien in den Organen gegenüber den Kontrollen und den mit den anderen Präparaten behandelten Vögeln mitunter merklich herabgesetzt war. In Tabelle 5 sind einige Versuchsprotokolle wiedergegeben, die diese Plasmochinwirkung und die Unwirksamkeit des Atebrin veranschaulichen.

Tabelle 5. Chemotherapeutische Versuche an E.-stadieninfizierten Vögeln.

| Tage | Atebrin | | Plasmochin | | Kontrollen | |
|-----------------------------|-----------|-----------|------------|----------|------------|------------|
| | Ap 347 | Ap 348 | Ap 343 | Ap 344 | Ap 361 a | Ap 362 a |
| Infektion | 1/300 | 1/300 | 1/3000 | 1/3000 | | |
| 1. | 1/300 | 1/300 | 1/3000 | 1/3000 | | |
| 2. | | | | | | |
| 3. | — 1/300 | — 1/300 | — 1/3000 | — 1/3000 | (+) | — |
| 4. | — 1/300 | — 1/300 | — 1/3000 | — 1/3000 | + | (+) |
| 5. | (+) 1/300 | (+) 1/300 | (+) 1/3000 | — 1/3000 | +++ | + |
| 6. | + 1/300 | + 1/300 | — 1/3000 | — 1/3000 | +++ E. (+) | +++ |
| 7. | ++ E. (+) | ++ | — | — | +++ E. (+) | +++ E. (+) |
| 8. | ++ | ++ E. + | (+) | (+) | tot | getötet |
| 9. | tot | tot | | | | |
| 10. | | | — tot | (+) | | |
| 11. | | | | + | | |
| 12. | | | | + | | |
| 13. | | | | überlebt | | |
| Organbefunde. E.-Stadien in | | | | | | |
| Gehirn . . | +++ | +++ | + | | +++ | ++ |
| Leber . . | +++ | ++ | (+) | | +++ | +++ |

(+) Parasiten sehr spärlich; + mäßig viel; ++ reichlich; +++ sehr zahlreich; E. = E.-Stadien im peripheren Blut.

Ein durchaus entsprechendes Verhalten gegenüber chemotherapeutischer Beeinflussung durch diese 4 Substanzen zeigten Kanarienvögel, die mit *Sporoziten* des *P. cathemerium* infiziert worden waren, was unserer Überzeugung nach auf der nach beiden Infektionsmethoden erfolgenden Entwicklung einer heftigen E.-Stadieninfektion beruht. Daß ein Mehr oder Minder an E.-Stadien in den behandelten Tieren für den Erfolg der Therapeutica mitentscheidend ist, bewies eindeutig ein Vergleich von Behandlungsversuchen an Vögeln, welche mit an E.-Stadien verschieden reichem Material infiziert worden waren (Lebersuspension — Blut aus den E.-Stadien-Passagenvögeln — Blut von Vögeln aus dem *Cathemerium*-Blutstamm).

Unsere Versuche zur chemotherapeutischen Beeinflussung der Hühnermalaria beschränkten sich bisher auf eine Behandlung blutinfizierter Tiere, die beim Erscheinen der pigmentierten Parasiten einsetzte und sich gleichfalls über 6 Tage erstreckte („kurative“ Behandlung nach BRUMPT, BOVET und BRUMPT, im Gegensatz zu der mit dem Zeitpunkt der Infektion beginnenden „präventiven“ Behandlung). Zur Anwendung per os kamen auch hier Chinin, Atebrin, Certuna und Plasmochin in verschiedenen Dosierungen. Sämtliche Präparate übten in geeigneter Dosierung auf die Blutformen eine Wirkung aus und brachten sie für eine Reihe von Tagen zum Verschwinden. Die Schnelligkeit im Rückgang der Blutinfektion sowie die Dauer der mikroskopisch parasitenfreien Zeit des Blutes standen bemerkenswerterweise nicht immer in einem eindeutigen Verhältnis zur Höhe der verabreichten Dosis eines Präparats, wodurch eine Beurteilung der Wirksamkeit verschiedener Substanzen, wie sie bei der Vogel malaria nach der ROEHLschen Methode möglich ist, erschwert wird. Das nach dem Abklingen der Präparatwirkung einsetzende Rezidiv war meist nicht sehr stark ausgeprägt, dennoch ging ein Teil der Tiere während des Rückfalls ein. Diese Hühner wiesen eine

heftige E.-Stadieninfektion auf, in der wir offensichtlich die Todesursache vor uns haben. Das ist um so wahrscheinlicher, als in einigen anderen Fällen solche E.-stadienbefallenen Tiere *ohne* vorausgegangenes Wiederauftauchen der Blutparasiten gestorben waren. Die E.-Stadienfunde fielen in die 4. Woche nach der Infektion und damit in die „kritische Phase“ der E.-Stadienentwicklung (s. S. 38). Eine Verzögerung in der E.-Stadienentwicklung gegenüber unbehandelten Tieren lag also nicht vor, womit unsere Befunde eine Bestätigung der Beobachtung von DE RITIS darstellen. Eine mit der Art des Präparats oder der Höhe der Dosis in Zusammenhang stehende Gesetzmäßigkeit im Auftreten der E.-Stadien war jedoch bei den mit Chinin, Atebrin oder Certuna behandelten Tieren nicht festzustellen.

Aus den Versuchen geht somit hervor, daß die genannten Präparate auch bei dem *P. gallinaceum* die Ausbildung der E.-Stadieninfektion nicht hemmen können, also keinen therapeutischen Einfluß auf die reticuloendothelialen Formen ausüben. Das Plasmochin scheint jedoch auch hier wieder eine gewisse Ausnahmestellung zu besitzen. Die Rezidive verliefen sehr mild und die Tiere überlebten sie fast alle, vermutlich war also die endotheliale Infektion, falls sie sich überhaupt zu dem üblichen Zeitpunkt entwickelt hatte, nur eine schwache gewesen. In den zu späteren Terminen getöteten oder gestorbenen Hühnern fanden wir keine E.-Stadien mehr.

Die Ergebnisse der chemotherapeutischen Versuche der verschiedenen Autoren bei E.-stadieninfizierten Hühnern und Vögeln zusammenfassend, können wir sagen: Mit den angewandten Mitteln Chinin und den synthetischen Präparaten ist keine Wirkung auf die E.-Stadien der verschiedenen Malariaarten zu erzielen. Es hat im Gegenteil sogar den Anschein, als ob mitunter in den behandelten Vögeln eine besonders üppige Vermehrung von E.-Stadien einsetzte (JAMES und TATE, BRUMPT, BOVET und BRUMPT, RAFFAELE, KIKUTH und MUDROW). Die durch Blut- oder Organsuspension erzeugte *E.-Stadieninfektion verhält sich genau so wie eine durch Sporoziten hervorgerufene Malaria*. Da sich auch nach Sporoziteninfektion zunächst eine Ausbildung reticuloendothelialer Stadien vollzieht, haben wir offenbar in diesen Formen eine *besonders resistente Phase der Malariaparasiten vor uns, auf deren medikamentöse Unbeeinflußbarkeit mit großer Wahrscheinlichkeit die bisherige Unmöglichkeit einer kausalen Prophylaxe und zum Teil auch das Auftreten von Rezidiven zurückzuführen ist. Allein bei dem Plasmochin war* in unseren Versuchen mit E.-stadien- sowohl wie mit sporoziteninfizierten Vögeln, vielleicht auch bei blutinfizierten Hühnern, *ein gewisser Effekt auf die E.-Stadieninfektion zu bemerken*. Ob diese Hemmung der E.-Stadienentwicklung allerdings mit einer spezifischen Wirkung auf die E.-Stadien gleichzusetzen ist, bedarf noch der Klärung.

Die beim malariakranken Menschen vielfältig erwiesene rückfallverhindernde Wirkung des Plasmochin sowie die von JAMES in einzelnen Fällen beobachtete kausalprophylaktische Wirkung hoher Dosen würde in dieser anscheinend vorhandenen Fähigkeit des Plasmochin, die E.-Stadieninfektion zu beeinflussen, eine Parallele im Tierversuch und damit erstmalig eine tierexperimentelle Bestätigung finden. Auch beim Menschen ist allem Anschein nach das Versagen der Kausalprophylaxe wie auch das Auftreten zumindest eines Teiles der Rezidive durch solche, medikamentöser Beeinflussung gegenüber widerstandsfähigen reticuloendothelialen Stadien bedingt. Mit der Entdeckung der E.-Stadien

und ihrer Rolle im Entwicklungszyklus der Malariaparasiten eröffnet sich also vor allem der Chemotherapie ein weites und lohnendes Feld und sie gewinnt neue Ansatzpunkte für die zukünftige Forschung, besonders auf der Suche nach einem kausalen Prophylaktikum.

E.-Stadien und Immunität.

Durch die Auffindung endothelialer Stadien werden fraglos auch die Anschauungen über die Immunitätsverhältnisse bei der Malaria eine Ausweitung erfahren. Experimentelle Unterlagen und Äußerungen der verschiedenen Untersucher zu diesem Thema liegen allerdings vorerst nur vereinzelt vor. Wir erinnern an unsere auf S. 21 als Beweis gegen die Mischinfektionstheorie angeführten immunbiologischen Versuche. Aus ihnen ergab sich, daß eine latente Infektion mit einem nur noch gelegentlich E.-Stadien ausbildenden Stamm des *P. cathemerium* einen wirksamen Schutz verleiht vor einer in nichtprämunisierten Tieren unweigerlich tödlich verlaufenden E.-Stadieninfektion mit demselben Stamm. Es ist dabei gleichgültig, ob die Reinfektion durch E.-stadienhaltiges Organmaterial oder durch Sporoziten erfolgt, die ja gleichfalls bei unserer Versuchsanordnung einen letal endenden E.-Stadienbefall bewirken. Unsere Befunde einer Immunität blutinfizierter Tiere gegenüber einer Sporozitenreinfektion decken sich auch mit dem Ergebnis von WOLFSON und CAUSEY. *Die Immunität latent infizierter Vögel (Prämunition nach den Brüdern SERGENT) erstreckt sich also außer auf die Stadien in den Erythrocyten auch auf die in endothelialen oder reticulo-endothelialen Zellen befindlichen Parasitenformen.* Bei dem *P. cathemerium* wird ein solches Verhalten insofern wahrscheinlich deutlicher nachzuweisen sein als bei den anderen E.-stadienbildenden Arten, da hier die schützende Wirkung der labilen Infektion gegenüber der in nichtimmunen Tieren ausnahmslos zum Tode führenden Erkrankung besonders augenfällig ist.

Welcher Art dieser Schutz sein mag, ist gänzlich ungeklärt. Wir sahen, daß sowohl durch Serumverabreichung akut- oder latentinfizierter Tiere als auch durch Behandlung mit einer Leberaufschwemmung keine heilende oder auch nur mildernde Wirkung gegenüber der E.-Stadieninfektion des *P. cathemerium* zu erzielen war. Demnach hat es den Anschein, als ob entweder keine oder doch nicht genügend humorale Antikörper vorhanden seien oder die immunbiologischen Vorgänge der Mithilfe lebender Zellen (des RES.?) bedürften. In diesem Zusammenhang sei auch auf eine Beobachtung von MANWELL und GOLDSTEIN (2) hingewiesen. Die amerikanischen Autoren fanden, daß in Vögeln, welche vorher mehrfache Dosen von Immuserum erhalten hatten, nach der Infektion mit *P. circumflexum* überhaupt keine pigmentierten Formen im peripheren Blut auftauchten, aber anscheinend junge Parasiten in Monocyten in der Lunge vorhanden waren. Im Gegensatz dazu entwickelte sich in den nichtbehandelten Kontrollen eine schwere Infektion. MANWELL und GOLDSTEIN vermuten infolgedessen, daß das Immuserum seine Hauptwirkung gegen die Erythrocytenstadien entfaltet. Man könnte daraus vielleicht weiter folgern, daß diese Serumwirkung auf die pigmentierten Blutformen bei *schwächerer* E.-Stadienbildung zur Abwehr genüge, bei Überwiegen der E.-Stadieninfektion, wie bei *P. cathemerium*, aber den Krankheitsverlauf nicht zu beeinflussen vermag.

Bedeutung der E.-Stadien in entwicklungsgeschichtlicher Hinsicht.

Aus den neugewonnenen Erkenntnissen über den Entwicklungsablauf der Malariaparasiten im Wirbeltierkörper ergeben sich nun auch die verschiedensten Folgerungen in systematischer Hinsicht, die einmal die Stellung der einzelnen Plasmodienarten zueinander, zum anderen auch ihre verwandtschaftlichen Beziehungen zu anderen Hämosporidien betreffen, worauf außer uns auch BRUMPT, CORRADETTI, JAMES und TATE, MANWELL und GOLDSTEIN und RAFFAELE hingewiesen haben. Die Plasmodien lassen sich auf jeden Fall künftig nicht mehr definieren als Parasiten, deren Entwicklungszyklus sich ausschließlich in den roten Blutkörperchen abspielt. Durch den Nachweis einer ungeschlechtlichen Vermehrung im RES. und im Endothel der Gefäße erweisen sie sich als den Haemoproteidae systematisch viel näher stehend, als man bisher annehmen konnte. CORRADETTI hält die Verwandtschaft für so eng, daß er für eine Vereinigung der beiden Familien zu einer einzigen eintritt, der nach den Regeln der Nomenklatur der Name Plasmodidae MESNIL (1903) zukäme. VERNEY ist demgegenüber der Ansicht, daß bei aller vorhandenen Ähnlichkeit, die sich außer auf den Sitz auch auf die Morphologie der Formen erstreckt, doch die Tatsache, daß bei den Hämoproteusarten *niemals* ungeschlechtliche Stadien in den roten Blutkörperchen gefunden werden, die Aufrechterhaltung einer Trennung rechtfertigt. Wir werden es den Systematikern überlassen müssen, ob sie die einzelnen Unterschiede oder die Übereinstimmungen schwerer wägen und die beiden Familien zusammenfassen oder nicht, und inwieweit sie etwa auch noch die Leukocytozoen einbeziehen wollen.

In der Entwicklung der einzelnen Stadien von Hämoproteus und den verschiedenen Plasmodienarten in den verschiedenen Wirtszelltypen kommen jedenfalls graduelle Unterschiede zum Ausdruck, die sich recht gut in einer Reihenfolge anordnen lassen. Wir sind mit CORRADETTI einer Meinung, daß sich in diesen Unterschieden zwischen Hämoproteus und den Plasmodien wie zwischen den einzelnen Plasmodienarten ein *verschiedener Grad von Anpassung an die einzelnen Wirtsarten* oder vielleicht besser an die einzelnen Gewebearten des jeweiligen Wirtes äußert. Diesem Gedanken einer Stufenfolge der Entwicklung innerhalb der Familie der Plasmodidae haben wir schon 1938 [KIKUTH und MUDROW (3)] Ausdruck gegeben. Entsprechende Vorstellungen über die Entstehung des Blutparasitismus, in denen die Verhältnisse von den blutbewohnenden Coccidien bis zu denen der Hämosporidien berücksichtigt sind, hat unseres Erachtens REICHENOW (1939) besonders klar und überzeugend entwickelt, so daß wir die Hauptpunkte seiner Darstellung im folgenden kurz wiedergeben wollen.

Sehr wahrscheinlich gehen die heutigen Blutparasiten auf ursprüngliche Darmparasiten, teils der Wirbellosen, teils der Wirbeltierwirte zurück. Werden — bei einer Herkunft aus dem Darmepithel der Wirbeltiere — ehemalige Darmwandparasiten zu Parasiten der Blutgefäßwandung, so gelangt zunächst nur das Endstadium ihrer Entwicklung in den Blutstrom. Auf der älteren Stufe der Entwicklung steht die passive Aufnahme durch Phagocyten, auf einem mehr entwickelten Stadium dringt der Parasit aktiv in die Wirtszelle ein, die aber eine noch wenig differenzierte Blutzelle, einen Erythroblasten oder jugendlichen Erythrocyten darstellt; eine weitere Stufe haben wir dann in dem Eindringen in reife Erythrocyten vor uns. In einem letzten Entwicklungsschritt endlich

wird auch die Entwicklung der Vermehrungsstadien zum Teil oder schließlich ganz in die Erythrocyten verlegt.

Auch bei den *Hämospodien* stellt der *endotheliale Sitz* die *ursprüngliche* Form des Blutparasitismus dar. Je nach dem Grade der Anpassung, den die einzelnen Arten an die Blutkörperchen erworben haben, treten die endothelialen Stadien mehr und mehr zurück. Der Sitz der E.-Stadien der Vogel malaria in Histiocyten, Monocyten und Lymphocyten entspricht dem allgemeinen Entwicklungsgang des Blutparasitismus, er „ist gegenüber dem aktiven Einwandern in Erythrocyten die primitivere Form. Die von den Vogelplasmodien befallenen Erythrocyten sind fast durchweg jugendliche Zellen. Auch das wird uns aus der vergleichenden Betrachtung verständlich; das Eindringen in reife Erythrocyten ist erst der letzte Schritt in der Ausbildung des Blutparasitismus“. Während nach dieser Auffassung das *P. elongatum* mit überwiegender Entwicklung im RES. und den frühesten Vorstufen der roten Blutkörperchen dem Hämoproteus noch am nächsten steht, *P. gallinaceum* und *P. cathemerium* ihm auch noch verhältnismäßig nahe verwandt erscheinen, stellt das *P. relictum* schon eine späte Entwicklungsstufe dar, da sich hier die endotheliale Entwicklung am ausgesprochensten auf das Frühstadium beschränkt. Aufschlußreich ist dabei das Verhalten in einem ungewöhnlichen Wirt wie dem Pinguin: „Im Lichte unserer vergleichenden Betrachtung ist es ganz natürlich, daß in einem Wirte, an den der Parasit weniger angepaßt ist, die ursprünglichere Entwicklungsform stärker festgehalten wird.“

Bei allen diesen Plasmodienarten gelangt, ebenso wie bei den Haemoproteidae, das von dem wirbellosen Überträger eingepflichte infektiöse Stadium, der Sporozoit, zunächst in reticuloendotheliale bzw. endotheliale Zellen und leitet so die endotheliale, also die ursprünglichere Entwicklung ein, die nun ihrerseits erst zum Ausgangspunkt der Vermehrung in den roten Blutkörperchen wird. Unter der neuen, entwicklungsgeschichtlichen Betrachtungsweise erfährt somit der Begriff der „Zwischenform“ oder der „Zwischenphase“ der Sporozoitenentwicklung eine andere Beleuchtung. Gerade an dieser Bezeichnung hatte sich CORRADETTI gestoßen, weil damit seiner Ansicht nach nur ein transitorisches Stadium gemeint sei, das nach der Umwandlung des letzten Sporozoiten verschwunden sein müsse und nicht überdauern könne wie die E.-Stadien. Dies war mit ein Grund, weswegen er einen direkten und notwendigen Zusammenhang zwischen Sporozoiten und E.-Stadien ablehnen zu müssen glaubte. Wir wissen aber nunmehr, daß das, was in Unkenntnis der entwicklungsgeschichtlichen Zusammenhänge als „Zwischenform“ der Sporozoitenentwicklung erschien, in Wirklichkeit den Überrest eines phylogenetisch älteren Entwicklungsablaufes darstellt, der bei den einzelnen Plasmodienarten in verschieden großem Umfang erhalten geblieben ist. Dennoch hat auch heute noch die Anwendung des eigentlich mehr historisch zu wertenden Ausdrucks „Zwischenform“ auf die endothelialen Frühstadien der Sporozoitenentwicklung insofern eine Berechtigung, als diese endotheliale Entwicklung auf dem Wege zu den roten Blutkörperchen ja tatsächlich nur mehr eine Zwischenphase von kurzer Dauer, nach unserer Vermutung ja von nur einem Teilungsschritt, ist.

Für diejenigen Plasmodien, welche diesen „Umweg“ von den Sporozoiten zu den pigmentierten Blutformen durchlaufen, stellt die endotheliale Entwicklungsphase aber tatsächlich eine Notwendigkeit dar. Wieviele von den

heutigen Plasmodienarten dieser Gruppe zuzurechnen sind, wissen wir noch nicht. Wir vermuten, daß ihr Kreis weiter ist als vorläufig erwiesen werden konnte, im Gegensatz zu MISSIROLI und CORRADETTI, die der Ansicht sind, daß die Mehrzahl der Plasmodien keine derartigen endothelialen Stadien ausbildet. Um die eine oder andere Behauptung zu beweisen, bedarf es neuer, unter Berücksichtigung der neuen Erkenntnisse über die E.-Stadien durchgeführter Untersuchungen, die vor allem die Frühphase nach der Sporoziteninfektion einbeziehen. Das Vorhandensein einer negativen Phase des Blutes während der Inkubation erscheint uns jedenfalls als ein wichtiger Indicator für die Ausbildung endothelialer Stadien durch ein Plasmodium und damit für seine Zugehörigkeit zur Gruppe der diesen ursprünglichen Vermehrungszyklus besitzenden Malariaarten. Bei den übrigen, keine E.-Stadien ausbildenden Plasmodienarten würde sich dann auch die SCHAUDINNSche Auffassung erfüllen, daß die Keime aus dem Überträger direkt in die roten Blutkörperchen eindringen. Das bleibt aber noch zu beweisen. Andererseits mag es aber, worauf REICHENOW (1939) hinweist, auch Plasmodien geben, bei denen ebenso wie bei Hämoproteus die Vermehrung noch ganz und gar im Endothel erfolgt. Zum Beispiel kommt bei dem Affenmalariaparasiten *P. kochi* bekanntlich niemals Schizogonie in den Erythrocyten zur Beobachtung. In diesem Zusammenhang verweist REICHENOW dann auf die von ihm und SCHWETZ in einem afrikanischen Affen gesehenen, von uns auf S. 15 besprochenen Gebilde.

MISSIROLI vertritt in einer neuesten Veröffentlichung (7) die Auffassung, daß diese atavistischen Erscheinungen, wie sie das Auftreten der E.-Stadien in der Tat darstellen, bei solchen Plasmodien allgemeiner seien, die Parasiten von Tieren mit kernhaltigen Blutkörperchen sind. Er will damit offenbar sagen, daß sich diese primitiveren Plasmodien eher bei Tieren finden, die entwicklungsgeschichtlich ebenfalls älter sind als die Säugetiere, bei deren Plasmodien er ein solches Verhalten anzweifelt. Dieser Hypothese ist aber einmal die eben erwähnte Vermutung von REICHENOW entgegenzuhalten, zum andern sprechen auch die Befunde von GOLGI, RAFFAELE und den anderen Autoren bei der menschlichen Malaria gegen sie. Es muß immer wieder darauf hingewiesen werden, daß die E.-Stadien wahrscheinlich am ehesten in der Frühphase der Erkrankung nach Sporoziteninfektion nachweisbar sind, und diese Untersuchungsmöglichkeit ist bei der Affenmalaria bis jetzt nicht gegeben, da wir die natürlichen Überträger der betreffenden Plasmodien noch nicht kennen und daher keine experimentelle Sporoziteninfektion möglich ist. Dieser Umstand mag also das Nichtfinden reticuloendothelialer Stadien trotz einer großen Zahl untersuchter Affen erklären.

Auswirkungen der neuen Erkenntnisse auf die menschliche Malariaforschung.

Auch wenn die neueren Befunde von RAFFAELE, TARSITANO und LUCREZI, BIANCHI und BRUG, sowie die älteren Beobachtungen von GOLGI über pigmentlose endotheliale Stadien bei den Parasiten der menschlichen Malaria noch nicht vorlägen, würde dennoch die Existenz solcher Formen auch bei diesen Plasmodien aus folgenden Gründen wahrscheinlich sein:

Einmal aus der ganz *allgemeinen Analogie* des Entwicklungsgeschehens, die sich zwischen Vogelplasmodien und den Erregern der menschlichen Malaria in

vieler Hinsicht bisher gezeigt hat, außerdem aber aus ganz bestimmten Übereinstimmungen, die hier wie dort auf das Bestehen einer Entwicklungsphase außerhalb der roten Blutkörperchen hindeuten. Es sind die Punkte, die wir schon im Anfang als Indizien für das Vorkommen eines solchen Stadiums herangezogen haben und die hier noch einmal angeführt seien:

1. Das Mißlingen aller Versuche, das Eindringen der Sporozoiten in die roten Blutkörperchen nachzuweisen, 2. die Unmöglichkeit, die Inkubationszeit nach Sporozoiteninfektion unter ein bestimmtes Maß zu verkürzen, 3. das Vorhandensein einer „negativen Phase“ des Blutes nach Sporozoiteninfektion, 4. das Versagen einer kausalen Prophylaxe mit allen anerkannt wirksamen Malariamitteln, und schließlich 5. die Mißerfolge im Verhindern von Rückfällen nach einer optimalen Malariakur.

Wenn von anderer Seite gegen die Existenz einer exo-erythrocytären, in Zellen des RES. vor sich gehenden Vermehrung geltend gemacht wird, daß solche Stadien dann schon längst hätten gesehen werden müssen, so ist auf diesen Einwand außer mit der schon auf S. 19 erwähnten Begründung noch zu entgegnen, daß selbst bei so kleinen Objekten wie den mit Hämoproteus infizierten Vögeln, deren Blut zahlreiche Gameten enthält, die ungeschlechtlichen Stadien in den Endothelien, die doch vorhanden sein müssen, fast nie gefunden werden können.

Auf jeden Fall scheinen aber die E.-Stadien der menschlichen Malariaerreger recht selten zu sein, wodurch die Verhältnisse im großen und ganzen den bei *P. relictum* beobachteten entsprechen würden, was vor allem auch für das *P. vivax* gelten dürfte (RAFFAELE), jedoch lassen die verschiedenen Erscheinungsformen wie die unterschiedliche therapeutische Beeinflußbarkeit der einzelnen Malariaarten und -stämme des Menschen auch hier das Vorliegen gewisser Verschiedenheiten vermuten [KIKUTH und MUDROW (3), SCHULEMANN]. So ließe sich aus der schwerer erreichbaren Ausheilung der Tertiana und dem häufigen Aufflammen von Rezidiven die Anschauung vertreten, daß das *P. vivax* mehr reticuloendotheliale Formen bildet, welche auch längere Zeit überdauern als bei dem *P. falciparum*. Die Malaria tropica ist ja, trotz der schwerer verlaufenden akuten Erkrankung, chemotherapeutisch leichter zu beeinflussen und neigt auch weniger zu Rückfällen als die Tertiana. Andererseits besteht bei der Malaria tertiana ein großer Unterschied zwischen der durch Mücken hervorgerufenen Form und der Blutimpfmalaria. Die natürliche Erkrankung bzw. die durch Sporozoiten artifiziell erzeugte Vivax-Infektion der Paralytiker rezidiert trotz Behandlung häufig, während bei blutinfizierten Patienten nach medikamentöser Kupierung der Fieberanfälle nur selten Rezidive auftreten. Diese Beobachtungen lassen einerseits wohl den Schluß zu, daß die E.-Stadien Ursache oder wenigstens Mitursache der Rezidive, wahrscheinlich insbesondere der späten Rückfälle sind, wie daß andererseits bei dem *P. vivax* die E.-Stadien nicht oder nur selten in den peripheren Kreislauf gelangen, daher mit dem Impfblood nicht übertragen werden und folglich in dem damit Infizierten auch keine Rezidive hervorrufen können.

RAFFAELE hält gleichfalls die Möglichkeit eines Überganges von E.-Stadien in den Blutstrom bei *P. vivax* für gering, da man nach Blutinfektion praktisch keine Spätrezidive beobachtet. Auch in bezug auf die Kürze der reticuloendo-

thelialen Phase bei *P. falciparum* stimmt seine Auffassung mit der unseren überein. Das rasche Ansteigen der Blutparasitenzahl in der Initialperiode der *M. tropica* deutet nach ihm darauf hin, daß die am Ende der Inkubation vorhandenen E.-Stadien bedeutend mehr hämotrope als histiotrope Merozoiten bilden. Diese Tendenz der E.-Stadien, sich schnell in Blutformen zu verwandeln, könnte von Einfluß auf die Schwere des Krankheitsverlaufes sein. Das Krankheitsbild der Perniciosa ist ja gerade für den Beginn der *M. tropica* bezeichnend. Im Gegensatz zum *P. vivax* und *P. falciparum* scheinen aber beim *P. malariae* die E.-Stadien in größerer Menge gebildet zu werden und auch die längste Zeit zu überdauern. Ist doch die *M. quartana* die hartnäckigste unter den 3 menschlichen Malariaarten, bei der Infektionen von über 9 Jahren Dauer bekannt sind.

Die Auffindung der endothelialen Vermehrungsstadien der Malariaparasiten schließt nicht nur eine Lücke in unserer Kenntnis von dem Entwicklungszyklus der Plasmodien im Wirbeltier, sondern sie bewirkt auch eine gewisse Änderung in unserer Auffassung von dem durch die Malariaparasiten verursachten Krankheitsgeschehen. Die klassische Anschauung sah in der Malaria hauptsächlich eine sich im Blut abspielende Erkrankung unter Mitbeteiligung des Reticuloendothels. Diese Einbeziehung des RES. äußert sich einerseits in der immunologischen Abwehrreaktion des erkrankten Organismus und andererseits in der Beseitigung der im Verlaufe der Malaria auftretenden Schädigungen [Beseitigung der Zerfallsprodukte der Parasiten (des Pigments z. B.) und roten Blutkörperchen u. a.]. Schließlich ist hierbei auch noch an die Mitbeteiligung des RES. an der Neubildung des Blutes zu denken. Die Hypertrophie der Milz wäre demnach als Hyperfunktion und gleichzeitige Schädigung eines Abwehrorgans anzusehen. Aus den neuen Befunden über das Eindringen und die Entwicklungsfähigkeit der Malariaparasiten in Zellen des Reticuloendothels ergibt sich nun, daß es sich nicht nur um sekundäre Prozesse handelt, sondern infolge eines direkten Tropismus der Erreger um eine primäre Reticuloendotheliose (SICAULT und MESSERLIN, FILIPPINI, JERACE, VICH und REY, JUNIOR, BASERGA).

Um zu einer umfassenden Kenntnis der endothelialen Phase der Plasmodien, insbesondere bei den Erregern der menschlichen Malaria zu gelangen, bedarf es zwar noch einer großen Zahl gründlicher Untersuchungen unter der Mithilfe möglichst vieler Forscher auf den verschiedensten Gebieten, wir vermögen aber jetzt schon zu erkennen, welche Auswirkungen die Entdeckung dieser bis vor wenigen Jahren noch unbekannt Form der Malariaparasitenentwicklung auf die verschiedenen Zweige der Malariaforschung hat. Neben der insbesondere den Zoologen interessierenden Änderung und Vervollständigung unserer Kenntnisse über den Entwicklungsablauf und die systematische Stellung der Plasmodien werden vordem ungeklärte Probleme der Malariaätiologie und -pathologie, der Malariaklinik und -therapie einer Lösung näher gebracht. Vor allen Dingen erhält aber die Chemotherapie der Malaria neue Impulse auf der Suche nach wirksamen Mitteln gegen diejenige Form des Erregers, die bisher noch einer medikamentösen Beeinflussung unzugänglich ist und daher die Behebung der Rezidive erschwert und eine kausale Prophylaxe unmöglich macht.

Literatur.

- ANSCHÜTZ, G.: (1) Über den Entwicklungsgang des „Haemoproteus orizivorae“ nov. spec. Zbl. Bakter. I Orig. **51**, 654 (1909).
- (2) Über Übertragungsversuche von Haemoproteus orizivorae und Trypanosoma paddae, nebst Bemerkungen über den Entwicklungsgang des ersteren. Zbl. Bakter. I Orig. **54**, 328 (1910).
- ARAGÃO, H.: (1) Über den Entwicklungsgang und die Übertragung von Haemoproteus columbae. Arch. Protistenkde **12**, 154 (1908).
- (2) Beobachtungen über Haemogregarinen von Vögeln. Mem. Inst. Cruz (port.) **3**, 53 (1911).
- (3) Considérations sur les hémogrégarines des oiseaux. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 214 (1933).
- BASERGA, A.: Attualità nel campo del sistema reticulo-endoteliale. L'Attualità med. **5**, 1 (1940).
- BASU, G. B.: Studies on a malarial infection in a paddy bird. J. Mal. Inst. India **1**, 273 (1938).
- BIANCHI, C.: Sul ciclo monogonico primario dei plasmodi malarici nell'uomo. Ateneo parmense **12**, 159 (1940).
- BOYD, M. F. and S. F. KITCHEN: The demonstration of sporozoites in human tissues. Amer. J. trop. Med. **19**, 27 (1939).
- CH. B. MATTHEWS: An observation on the incubation period of Plasmodium falciparum. Amer. J. trop. Med. **19**, 69 (1939).
- and W. K. STRATMAN-THOMAS: Studies on benign tertian malaria. 7. Some observations on inoculation and onset. Amer. J. Hyg. **20**, 488 (1934).
- BREINDL, V. u. O. JÍROVEC: Einige Bemerkungen über die Nuklealreaktion bei Laverania malariae und Proteosoma praecox. Zbl. Bakter. I Orig. **126**, 184 (1932).
- BRUG, S. L.: Exo-erythrocytäre Malaria Parasiten beim Menschen. Riv. Malariol. **19**, 226 (1940).
- BRUMPT, E.: Schizogonie parfois intense du Plasmodium gallinaeum dans les cellules endothéliales des poules. C. r. Soc. Biol. Paris **125**, 810 (1937).
- D. BOVET et L. BRUMPT: Action des médicaments antipaludiques sur l'infection de la poule par le Plasmodium gallinaeum. Festschrift Nocht 1937, S. 61.
- BUONOMINI, G.: Nuove acquisizioni sullo sviluppo dei parassiti malarici. Settimana med. **1940**, 241.
- CARINI, A. et J. MACIEL: Quelques hémoparasites du Brésil. Bull. Soc. Path. exot. Paris **9**, 247 (1916).
- CASINI, G.: La fase apigmentata di evoluzione dei plasmodi nella malaria cronica. Riv. Malariol. **18**, 73 (1939).
- CHORTIS, P.: (1) Su alcuni stadi di sviluppo del Plasmodium gallinaeum BRUMPT, 1935. Riv. Parassitol. **2**, 121 (1938).
- (2) Sulle alterazioni del sistema reticolo endoteliale nelle infezioni da Plasmodium gallinaeum. Riv. Parassitol. **2**, 315 (1938).
- CIUCA, M., L. BALLIF, M. CHELARESCO, M. ISANOS et L. GLASER: (1) Contributions à l'étude de la tierce maligne expérimentale. Pouvoir infectant du sang au cours de l'incubation. Riv. Malariol. **16**, 85 (1937).
- — — — (2) On drug prophylaxis in therapeutic malaria. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **31**, 241 (1937).
- CORRADETTI, A.: (1) Alcune osservazioni sul ciclo schizogonico del Plasmodium gallinaeum e del P. cathemerium. Riv. Malariol. **17**, 15 (1938).
- (2) Osservazioni sul ciclo schizogonico dei plasmodi nelle cellule dei tessuti e proposta di una nuova classificazione degli Haemosporidiidea. Riv. Parassitol. **2**, 23 (1938).
- (3) Una nuova classificazione degli „Haemosporidiidea“ basata sull'esistenza di un ciclo schizogonico dei Plasmodi nelle cellule dei tessuti. Rend. Accad. Naz. Lincei, Cl. Sci. fis., mat. e nat. **27**, 31 (1938).
- (4) Tentativo di ricostruzione del ciclo generale dei Plasmodi nell'ospite vertebrato. Rend. Accad. Naz. Lincei, Cl. Sci. fis., mat. e nat. **28**, 164 (1938).
- (5) The significance of the exo-erythrocytic cycle of plasmodia. J. trop. Med. **43**, 110 (1940).

- CORRADETTI, A.: (6) Nuovi studi sui plasmodi della malaria. Policlinico, sez. prat. **47**, 547 (1940).
- (7) Sulla teoria che considera la malaria umana come una malattia dell'apparato reticolo endoteliale. Policlinico, sez. prat. **47**, 1140 (1940).
- (8) Su alcune teorie relative alla malaria degli uccelli e dell' uomo. Policlinico, sez. prat. **47**, 1213 (1940).
- e L. VERNEY: (9) Sullo sviluppo dei parassiti malarici. Riv. Malariol. **17**, sez. II. **3**, 363 (1938); **18**, sez. II, 149 (1939).
- DECOURT, PH., J. BELFORT et J. SCHNEIDER: Etude de l'action de l'oxy (Diméthylamino-butylamino) quinoléine sur Plasmodium gallinaceum et Plasmodium falciparum. Bull. Soc. Path. exot. Paris **32**, 419 (1939).
- et J. SCHNEIDER: Les lacunes de nos connaissances sur le cycle plasmodial chez l'hôte vertébré. Bull. Soc. Path. exot. Paris **31**, 603 (1938).
- ESSMEYER, H.: Das reticulo-endotheliale System des Huhnes. Diss. Bonn 1939.
- FERREIRA, J. CH.: Observações sobre os esporozoitos do Plasmodium praecox (relictum). Riv. Malariol. **13**, 559 (1934).
- FILIPPINI, A.: Nuove concezioni sulla patologia della malaria. Policlinico, sez. prat. **46**, 2054 (1939).
- GAVRILOV, W., G. BOBKOFF et MME S. LAURENCIN: Essai de culture en tissus de „Plasmodium gallinaceum“ (BRUMPT). Ann. Soc. belge Méd. trop. **18**, 429 (1938).
- GIOVANNOLA, A.: (1) Il Pl. gallinaceum BRUMPT 1935, i così detti corpi toxoplasma-simili ed alcuni inclusioni di probabile natura parassitaria nei globuli bianchi del Gallus gallus. Riv. Parassitol. **2**, 129 (1938).
- (2) I Plasmodi aviari. Riv. Parassitol. **3**, 221 (1939).
- GOLGI, C.: Sulle febbri malariche estivo-autunnali di Roma. In: Gli studi di Camillo Golgi sulla malaria, p. 173. Roma: Pozzi 1929.
- GRASSI, G. B.: Die Malaria, 2. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1901.
- HEGNER, H. and L. ESKRIDGE: Passive immunity in avian malaria. Amer. J. Hyg. **28**, 367 (1938).
- and F. WOLFSON: (1) Toxoplasma-like parasites in canaries infected with Plasmodium. Amer. J. Hyg. **27**, 212 (1938).
- — (2) Association of Plasmodium and Toxoplasma-like parasites in birds. Amer. J. Hyg. **28**, 437 (1938).
- — (3) The possibility of mixed infections in avian malaria. Acta Conv. Tert. Mal. Morb. Amsterdam 1938, p. 556.
- — (4) Tissue-culture studies of parasites in reticuloendothelial cells in birds infected with Plasmodium. Amer. J. Hyg. **29**, Sect. C, 83 (1939).
- HENRY, CH.: Pouvoir infestant du sang au cours de l'incubation du paludisme de la poule (P. gallinaceum) inoculé par moustiques. Bull. Soc. Path. exot. Paris **32**, 30 (1939).
- HERMAN, C. M.: Toxoplasma in North american birds and attempted transmission to canaries and chickens. Amer. J. Hyg. **25**, 303 (1937).
- HEWITT, R.: (1) Splenic enlargement and infarction in canaries infected with a virulent strain of Plasm. cathemerium. Amer. J. Hyg. **30**, Sect. C, 49 (1939).
- (2) Exo-erythrocytic bodies in canaries infected with a mexican strain of Plasmodium cathemerium. Amer. J. Hyg. **31**, Sect. C, 61 (1940).
- HUFF, C. G.: Plasmodium elongatum n. sp., an avian malarial organism with an elongate gametocyte. Amer. J. Hyg. **11**, 385 (1930).
- and W. BLOOM: A malarial parasite infecting all blood and bloodforming cells of birds. J. inf. Dis. **57**, 315 (1935).
- JACOBI, L.: Beiträge zur Pathologie der Infektion des Huhnes mit Plasmodium gallinaceum (BRUMPT). Arch. f. exper. Path. **191**, 482 (1939).
- JAMES, S. P.: (1) Some general results of a study of induced malaria in England. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **24**, 477 (1930/31).
- (2) Advances in knowledge of malaria since the war. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **31**, 263 (1937).
- (3) The incidence of exo-erythrocytic schizogony in Plasmodium gallinaceum in relation to the mode of infection. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **32**, 763 (1939).

- JAMES, S. P. and P. TATE: (1) New knowledge of the life-cycle of malariaparasites. *Nature* (Lond.) **139**, 545 (1937).
- — (2) Preparations illustrating the recently discovered cycle of avian malaria parasites in reticulo-endothelial cells. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond.* **31**, 4 (1937).
- — (3) Exo-erythrocytic schizogony in *Plasmodium gallinaceum* BRUMPT, 1935. *Parasitology* **30**, 128 (1938).
- JERACE, F.: (1) Sul potere infettante degli sporozoi di *Plasmodium relictum*. *Riv. Malariol.* **16**, 398 (1937).
- (2) Raro reperto ematico e parassitario nella malaria umana. *Riv. Malariol.* **18**, 153 (1939).
- (3) Le recenti conquiste sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici. (Nuova concezione patologica della malaria.) *Le Forze sanitarie* **1939**, 1463.
- JÍROVEC, O. u. W. ČERNÝ: Die Ergebnisse der Nuklealreaktion bei Vogel malaria. *Zbl. Bakter. I Orig.* **126**, 181 (1932).
- JUNIOR, P.: Impaludismo e sistema reticulo-endotelial. *Africa méd.* **5**, 221 (1939).
- KIKUTH, W.: (1) Immunbiologische und chemotherapeutische Studien an verschiedenen Stämmen von Vogel malaria. *Zbl. Bakter. I Orig.* **121**, 401 (1931).
- (2) L'immunologie expérimentale et la chimiothérapie du paludisme. *Riv. Malariol.* **14**, Suppl., 71 (1935).
- (3) Endotheliale Schizogonie bei Hühner malaria (Pl. gallinaceum, E. BRUMPT 1935). *Zbl. Bakter. I Orig.* **140**, Beih., 227 (1937).
- (4) Studien über die Sporoziten der Malariaparasiten. *Festschrift Nocht 1937*, S. 240.
- (5) Weiterentwicklung der Chemotherapie der Malaria. *Riv. Malariol.* **17**, 411 (1938).
- (6) Weiterentwicklung der Chemotherapie der Malaria. *Acta Conv. Tert. Mal. Morb.* Amsterdam 1938, p. 401.
- u. A. GIOVANNOLA: Zur Frage der medikamentösen Malariaphylaxe auf Grund von experimentellen Untersuchungen an der Vogel malaria. *Riv. Malariol.* **12**, 657 (1933).
- u. L. MUDROW: (1) Über pigmentlose Schizogonieförmigen bei Vogel malaria. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1690.
- — (2) Malariaübertragungsversuche mit Blut und Organen sporoziteninfizierter Kanarienvögel. *Riv. Malariol.* **17**, 1 (1938).
- — (3) Die endothelialen Stadien der Malariaparasiten in Experiment und Theorie. *Zbl. Bakter. I Orig.* **142**, 113 (1938).
- — (4) Chemotherapeutische Untersuchungen an den endothelialen Formen (E.-Stadien) des *P. cathemerium*. *Z. Immunforsch.* **95**, 285 (1939).
- — (5) Frühstadien der Vogelmalariaparasiten nach Sporoziteninfektion. *Klin. Wschr.* **1939 II**, 1443.
- — (6) Die Entwicklung der Sporoziten von *Plasmodium cathemerium* im Kanarienvogel. *Zbl. Bakter. I Orig.* **145**, 81 (1939).
- — (7) Die Umwandlung der Sporoziten in die endotheliale Phase der Malariaparasiten. *Riv. Malariol.* **19**, 1 (1940).
- KNOWLES, R. and B. C. BASU: Nuclear division in malarial sporozoites. *Indian. J. med. Res.* **22**, 443 (1935).
- LEGA, G.: (1) Sulla evoluzione iniziale dei parassiti malarici. *Policlinico, sez. prat.* **47**, 1136 (1940).
- (2) Besprechung von MISSIOLI: Sullo sviluppo dei parassiti malarigeni. *Riv. Malariol.* **19**, Sez. II, 12 (1940) und von CORRADETTI: The significance of the exo-erythrocytic cycle of plasmodia. *Riv. Malariol.* **19**, Sez. II, 15 (1940).
- MANWELL, R. D.: (1) The identification of the avian malarias. *Amer. J. trop. Med.* **18**, 565 (1938).
- (2) *Toxoplasma* or exoerythrocytic schizogony in malaria? *Riv. Malariol.* **18**, 76 (1939).
- and F. GOLDSTEIN (1): Life history and immunity studies of the avian malaria parasite, *Plasmodium circumflexum*. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **39**, 426 (1938).
- — (2) Exoerythrocytic stages in the asexual cycle of *Plasmodium circumflexum*. *Amer. J. trop. Med.* **19**, 279 (1939).
- — (3) The asexual life cycle of the avian malaria parasite, *Plasmodium circumflexum*. *Science* (N. Y.) **89**, 131 (1939).
- — (4) Strain immunity in avian malaria. *Amer. J. Hyg.* **30**, 115 (1939).
- and M. A. VOTER: Periodicity in the asexual cycle of *Plasmodium nucleophilum* with additional notes on this species. *Amer. J. trop. Med.* **19**, 531 (1939).

- MEILLON, B. DE: Nuclear division in sporozoites of „Plasmodium“. S. afric. med. J., Cape Town 10, 474 (1936).
- MELLO, I. FROILANO DE: On haemoprotozoa of indian birds. XII. Congr. internat. Zool., Lisbonne 1935. C. r. Lisboa 2, 1391 (1936/37).
- MISSIROLI, A.: (1) Ricerche sullo sviluppo dei parassiti malarigeni. Riv. Malariol. 12, 985 (1933).
- (2) Sullo sviluppo dei parassiti malarici. 2. nota. Riv. Malariol. 13, 539 (1934).
- (3) Sullo sviluppo dei parassiti malarici. 3. nota. Riv. Malariol. 16, 99 (1937).
- (4) Sullo sviluppo degli sporozoi di Plasmodium praecox (relictum). Riv. Malariol. 16, 181 (1937).
- (5) Sullo sviluppo dei parassiti malarici. 4. nota. Riv. Parassitol. 2, 39 (1938).
- (6) Sullo sviluppo dei parassiti malarici. 5. nota. Riv. Parassitol. 3, 339 (1939).
- (7) Recent researches and new prospects in malaria prophylaxis. 3. internat. Congr. Microbiol. New York 1939.
- (8) Sullo sviluppo dei parassiti malarigeni. Riv. Parassitol. 4, 69 (1940).
- e E. MOSNA: La reazione nucleare nei vari stadi di sviluppo dei parassiti malarici. Riv. Malariol. 13, 553 (1934).
- MUDROW, L.: Klinische und parasitologische Befunde und chemotherapeutische Ergebnisse bei der Hühnermalaria. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 44, 257 (1940).
- NÖLLER, W.: Die Toxoplasmen. In PROWAZEK-NÖLLER: Handbuch der pathogenen Protozoen, Bd. 2, S. 907. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1920.
- RAFFAELE, G.: (1) Sulle cosiddette toxoplasmosi dei passerii. Riv. Malariol. 11, 825 (1932).
- (2) Un ceppo italiano di Plasmodium elongatum. Riv. Malariol. 13, 332 (1934).
- (3) Sul comportamento degli sporozoi nel sangue dell'ospite. Riv. Malariol. 13, 395 (1934).
- (4) Potere infettante del sangue durante l'incubazione della malaria aviaria. Riv. Malariol. 15, 77 (1936).
- (5) Il doppio ciclo schizogonico di Plasmodium elongatum. Riv. Malariol. 15, 309 (1936).
- (6) Presumibili forme iniziali di evoluzione di Plasmodium relictum. Riv. Malariol. 15, 318 (1936).
- (7) Ancora sul ciclo schizogonico di Plasmodium elongatum. Riv. Malariol. 16, 79 (1937).
- (8) Sullo sviluppo iniziale dei parassiti malarici nell'ospite vertebrato. Riv. Malariol. 16, 185 (1937).
- (9) Ricerche sul ciclo di evoluzione iniziale dei parassiti malarici umani. Riv. Malariol. 16, 413 (1937).
- (10) Evoluzione di Plasmodium, Toxoplasma ed altri microrganismi negli organi interni dei vertebrati. Riv. Malariol. 17, 85 (1938).
- (11) La fase primaria dell'evoluzione monogonica dei parassiti malarici. Riv. Malariol. 17, 331 (1938).
- (12) La fase primaria dell'evoluzione monogonica dei parassiti malarici. Acta Conv. Tert. Mal. Morb. Amsterdam 1938, p. 545.
- (13) Besprechung von HEGNER und WOLFSON: Toxoplasma-like parasites in canaries infected with Plasmodium. Ann. d'Igiene 48, 180 (1938).
- (14) La fase apigmentata di evoluzione dei plasmodi. Arch. Zool. ital. 26, 95 (1939).
- (15) Sulla evoluzione iniziale dei parassiti malarici. Policlinico, sez. prat. 47, 1212 (1940).
- (16) Ulteriori ricerche sulla fase monogonica primaria dei plasmodidi nell'uomo e negli uccelli. Riv. Malariol. 19, 193 (1940).
- (17) Besprechung von MISSIROLI: Sullo sviluppo dei parassiti malarici. 5. nota. Riv. Malariol. 19, Sez. II, 1 (1940).
- REICHENOW, E.: (1) Die Entwicklung von Proteosoma circumflexum in Theobaldia annulata nebst Beobachtungen über das Verhalten anderer Vogelplasmodien in Mücken. Jena. Z. Naturwiss. 67, 434 (1932).
- (2) Die endothelialen Entwicklungsformen der Malaria Parasiten im Lichte der Phylogenie der Haemosporidien. 3. internat. Congr. Microbiol. New York 1939.

- RITIS, F. DE: Sul decorso dell' infezione da *P. gallinaceum* Brumpt, 1935. Riv. Parassitol. **4**, 61 (1940).
- RODHAIN, J.: (1) Une infection à *Plasmodium* chez *Spheniscus demersus* (Manchot du Cap). Ann. Paras. hum. et comp. **15**, 253 (1937).
- (2) Schizogonie sans pigment chez les pingouins infectés de *Plasmodium praecox* (relictum). C. r. Soc. Biol. Paris **127**, 368 (1938).
- (3) Schizogonie sans pigment chez un pingouin expérimentalement infecté de *Plasmodium praecox* (relictum). C. r. Soc. Biol. Paris **127**, 838 (1938).
- (4) L'infection à *Plasmodium relictum* chez les pingouins. Ann. Paras. hum. et comp. **17**, 139 (1939).
- RUGE, H.: Zur Frage der JAMESSchen Sporozoitentheorie. Z. Hyg. **118**, 724 (1936).
- RUGE, R.: Untersuchungen über das deutsche Proteosoma. Zbl. Bakter. I Orig. **29**, 187 (1901).
- SANCTIS MONALDI, T. DE: Ricerche sulla malaria sperimentale da inoculazione di sporozoit. Riv. Malariol. **14**, 344 (1935).
- SCHAUDINN, F.: Studien über krankheitserregende Protozoen. II. *Plasmodium vivax*. Arb. kais. Gesdh. amt **19**, 169 (1902).
- SCHULEMANN, W.: Zur Pathologie der Malaria. Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 253.
- u. K. SPIES: Zu Ursprung und Entwicklung der pigmentfreien Formen der Malaria-parasiten. Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 404.
- SCHWETZ, J.: (1) Contribution à l'étude des parasites malarieens (*Plasmodium*) des singes inférieurs africains. Zbl. Bakter. I Orig. **130**, 111 (1933).
- (2) Schizonts in endothelial cells in monkey malaria. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **31**, 470 (1938).
- SHUTE, P. G.: Agglutination of the red blood-corpuscles of man, animals and birds by the salivary glands of *Anopheles maculipennis*. J. trop. Med. **38**, 277 (1935).
- SICAULT, G. et A. MESSERLIN: (1) Vues nouvelles sur la maladie palustre et les thérapeutiques stérilisantes du paludisme. Riv. Malariol. **16**, 305 (1937).
- — (2) La maladie palustre. Réticulo-endothéliose parasitaire. Presse méd. **1938**, 1419.
- SINTON, J. A., E. L. HUTTON and P. G. SHUTE: Unsuccessful attempts at causal prophylaxis with *Certuna* in malignant tertian malaria. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **32**, 419 (1938).
- TADDIA, L.: Plasmodii e corpi *Toxoplasma*-simili nei passerii del Veneto. Riv. Malariol. **17**, 237 (1938).
- e G. VIERO: Ricerche sulle fasi esoeitrocitiche del *Plasmodium relictum*. Riv. Parassitol. **4**, 45 (1940).
- TARSITANO, A. e G. LUCREZI: Reperti di forme apigmentate del parassita malarico. Arch. ital. Sci. med. colon. **20**, 65 (1939).
- TORRIOLI, M.: Osservazioni sulla fagocitosi nella malaria aviaria. Riv. Malariol. **11**, 171 (1932).
- UNGO-MUGDAN, A.: (1) La reazione nucleare di Feulgen negli stadi esoeitrocitici del *P. gallinaceum* Brumpt (1935). Riv. Parassitol. **2**, 323 (1938).
- (2) Sul comportamento degli stadi exo-eritrocitici del *Plasmodium gallinaceum* nelle infezioni con sporozoitii e con sangue. Riv. Parassitol. **3**, 329 (1939).
- VERNEY, L.: (1) Lo sviluppo dei parassiti malarici nel reticolo-endotelio. Ann. d'Igiene **48**, 26 (1938).
- (2) Le prime fasi di sviluppo dei parassiti malarici umani. Policlinico, sez. prat. **45**, 238 (1938).
- (3) Referate der verschiedensten Arbeiten über die endothelialen Stadien der Malaria-parasiten. Riv. Malariol. **17**, sez. II, 1 (1938); **19**, Sez. II, 8—11 (1940).
- VICH, A. y F. REY: (1) Recientes adquisiciones en paludismo. Contribución al conocimiento de la fase tisular del ciclo asexual de la histiocitomatosis palúdica. Red. Sanidad e Higiene pública, No 5. 1938.
- — (2) Recientes adquisiciones en paludismo. Sobre la fase tisular de la monogonia. Interpretaciones erróneas de los primeros observadores. Semana méd. españ. **2**, 626 (1939).

- VILLALOBOS, E.: Sull'origine delle forme esocitriche nell *P. gallinaceum*. Riv. Parassitol. **4**, 113 (1940).
- WALZBERG, U.: Zur pathologischen Histologie der natürlichen Toxoplasmose des Zeisigs. Z. Inf.krkh. Haustiere **25**, 19 (1924).
- WARREN, A. J. and L. T. COGGESHALL: Infectivity of blood and organs in canaries after inoculation with sporozoites. Amer. J. Hyg. **26**, 1 (1937).
- WEBER, A.: Beiträge zur Pathologie und experimentellen Therapie der Infektion des Kükens mit *Plasmodium gallinaceum*. Diss. Bonn 1939.
- WENYON, C. M.: Various preparations illustrating the method of reproduction of species of *Toxoplasma*. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **33**, 10 (1939).
- WOLFSON, F.: (1) Experimental transmission of toxoplasma in canaries. J. of Parasitol. **23**, 553 (1937).
- (2) Exo-erythrocytic schizogony associated with the wood-thrush strain of *Plasmodium cathemerium* in relation to the species of the host. Amer. J. Hyg. **31**, Sect. C., 26 (1940).
- and O. R. CAUSEY: Immunity to superinfection with sporozoites in two strains of *Plasmodium cathemerium*. J. of Parasitol. **25**, 510 (1939).
- YORKE, W.: Discussion to: JAMES: A study of induced malaria in England. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **24**, 527 (1931).
- ZIEMANN, H.: (1) Über Malaria- und andere Blutparasiten. Jena: Gustav Fischer 1898.
- (2) Kurzer Beitrag zu den Beziehungen zwischen der Entwicklung der Hämosporidien und dem reticuloendothelialen System. Zbl. Bakter. I Orig. **140**, 63 (1937).
- Nach dem Umbruch noch erschienene bzw. zu unserer Kenntnis gelangte Arbeiten:
- CORRADETTI, A.: Ricerche sulla biologia del *Plasmodium gallinaceum* nei polli inoculati con sangue infetto. Riv. Parassitol. **4**, 249 (1940).
- JACOBI, L.: Zur Biologie und Pathologie des *Plasmodium gallinaceum* (BRUMPT). Arch. f. exper. Path. **196**, 623 (1940).
- ZAIN, H.: Zur Entstehung der Endothelformen der Vogelmalaria (*Plasmodium gallinaceum*). Klin. Wschr. **1941** I, 176.

II. Die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie.

Von

HERMANN VON SCHELLING-Berlin-Charlottenburg.

Mit 2 Abbildungen und 1 Tafel.

Inhalt.

| | Seite |
|---|---------|
| Einleitung | 88—89 |
| I. Rechtfertigung der Lehre von den zufälligen Ereignissen | 89—106 |
| 1. Gesetz <i>oder</i> Zufall — Gesetz <i>und</i> Zufall | 89—90 |
| 2. Kausalität und Zufall bei Aristoteles | 90—92 |
| 3. Verbannung des Zufalls durch astrologische und kirchliche Lehren | 92—96 |
| 4. Die klassische Wahrscheinlichkeitslehre | 96—97 |
| 5. Männer der Tat bekennen sich zum objektiven Zufall | 97—98 |
| 6. Die Naturwissenschaft braucht den Zufallsbegriff | 98—99 |
| 7. Unterscheidung in kausalbedingte und zufällige Ereignisse | 100—103 |
| 8. Kausalität und Zufall als Untergruppen einer umfassenden Gesetzmäßigkeit | 103—105 |
| 9. Die Bedeutung der Vererbungslehre für die Anerkennung des objektiven Zufalls | 105 |
| 10. Rückblick und Ausblick | 105—106 |
| II. Die Erbmathematik als angewandte Wahrscheinlichkeitslehre | 106—114 |
| 1. Vererbung, ein Spiel des Zufalls | 106—109 |
| 2. Aufgaben der Erbmathematik | 109—111 |
| 3. Beispiele für die Bedeutung statistischer Schlüsse | 111—114 |
| III. Über den Nutzen statistischer Verfahren für die Biologie | 114—144 |
| A. Beispiele aus der Statistik diskreter Merkmale | 114—129 |
| 1. Erste Darstellung des statistischen Urmaterials | 114—115 |
| 2. Die Beurteilung der Häufigkeit eines alternativen Merkmals | 115—118 |
| 3. Das Differenzenproblem | 118—121 |
| 4. Seine Lösung mit Hilfe des beigegebenen Diagramms | 121—124 |
| 5. Wertbestimmung biologisch wirksamer Substanzen | 124—126 |
| 6. Beurteilung dreieckiger Kontingenztafeln | 126—129 |
| B. Beachtung der zeitlichen Abfolge der Ereignisse | 129—137 |
| 7. Alternative Reihen | 129—131 |
| 8. Reihen mit mehr als zwei Merkmalen | 131—132 |
| 9. Medizinalstatistische Anwendungen | 133 |
| 10. Beispiele aus der Bioklimatik | 134—137 |
| C. Neue Anwendungen der Statistik einer stetigen Größe auf biologische Probleme | 137—144 |
| 11. Stichproben aus Kollektiven begrenzten Umfangs | 137—141 |
| 12. Mutungsbereich für den wahren Zentralwert | 141—143 |
| 13. Biometrische Funktionen | 143—144 |
| Schlußwort | 144—145 |
| Anhang | 146—148 |
| Anmerkungen zum ersten Kapitel | 146—147 |
| Schrifttum | 147—148 |

Einleitung.

Es ist keine leichte Aufgabe, für statistische Verfahren zu werben. Verbreitet ist das Mißtrauen gegenüber jeder Art von Statistik. Sicher ist diese Einstellung nicht unbegründet. Allzuoft trifft man auf leichtfertige Ausführungen, die auf Zuverlässigkeit keinen Anspruch machen können und nur geeignet sind, dem Ansehen echter Statistik zu schaden. Unter diesen Umständen wird es noch nicht genügend gewürdigt, daß gerade an der vordersten Front der experimentellen Forschung die statistische Methodik ein wichtiges Werkzeug darstellt, um die zunächst nicht überschaubaren neuen Daten zu sichten, zu ordnen und objektiv zu beurteilen.

Das Wort Statistik umfaßt sehr verschiedene Verfahren. Dabei wollen wir den Begriffswechsel ganz beiseite lassen, welchen der Ausdruck im Laufe der Jahrhunderte durchgemacht hat und uns allein an die Gegenwart halten. Auf der untersten Stufe finden wir die zweckentsprechende Aufgliederung bzw. Zusammenfassung des ursprünglichen Zahlenmaterials. Es handelt sich nur um eine Beschreibung der Tatsachen, die durch graphische Darstellungen unterstützt werden kann. Schon auf dieser Stufe kommt ein Abirren vor. Besonders ein Diagramm vermag zu falschen Schlüssen zu verleiten, wenn etwa ein Maßstab ungeeignet gewählt ist. Die erste Bearbeitung des Urmaterials erfordert vor allem eine eingehende *Sachkenntnis* und muß daher möglichst vom Beobachter selbst vorgenommen oder überwacht werden.

Beim nächsten Schritt beginnt die Arbeit des Rechners. Es gilt nun die Zuverlässigkeit der Beobachtungen zu schätzen und alle Schlüsse aus dem Material zu ziehen, die irgend möglich sind. Hier setzt die entscheidende Überlegung ein, welche der Statistik erst den Charakter einer eigenen wissenschaftlichen Disziplin verleiht, die Verbindung der Statistik mit der Wahrscheinlichkeitslehre. Im Gedankenexperiment stellen wir uns die natürlichen Vorgänge durch einen Zufallsmechanismus idealisiert vor, dessen Gesetze für uns erkennbar sind. Dann untersuchen wir, ob sich der natürliche Ablauf durch dieses Schema im wesentlichen deuten läßt oder ob systematische Abweichungen als gesichert gelten können. Im ersten Falle sprechen wir von einem Zufallsergebnis, im zweiten haben wir ein neues Phänomen mit Bestimmtheit nachgewiesen, das, wenn auch vielleicht schon lange vermutet, bisher noch nicht gegen alle Einwände gefeit gewesen ist. *Das* aber gerade ist die Aufgabe des Experimentators, und so erklärt sich die große Bedeutung der statistischen Methoden unter anderen auch für die Biologie.

Auf dieser zweiten Stufe wird ebenfalls oft gefehlt. Die vorstehend skizzierte Überlegung ist nur dann sinnvoll, wenn der gewählte Zufallsmechanismus dem natürlichen Geschehen wenigstens in ganz groben Zügen entspricht. Sonst verliert der Vergleich jeden Wert. Dieser Einwand ist ernst. Aber die Wahrscheinlichkeitslehre gibt genügend Mittel an die Hand, ihm in einer großen Zahl von praktisch wichtigen Fällen erfolgreich zu begegnen. Allerdings genügt es nicht, Formeln, die vielleicht auf ein paar Seiten irgendeines Anhanges gegeben sind, ohne inneres Verständnis stur auf jedes gerade auftretende Beispiel anzuwenden. Es gehört Erfahrung dazu, wie zu jeder anderen wissenschaftlichen Methode auch.

Ohne nähere Erläuterung haben wir hier die Worte Wahrscheinlichkeit und Zufall ausgesprochen und damit wohl bei skeptischen Lesern sofort wieder Mißtrauen erweckt. Diese Ausdrücke sind durch ihre Verwendung im Alltag so abgegriffen und unbestimmt, daß sie sich ohne genaue Definition nicht für wissenschaftliche Zwecke eignen. Solche Begriffsbestimmungen sind, vor allem in den letzten beiden Jahrzehnten, mehrfach vorgenommen worden, und wir werden noch darauf zurückkommen. Man hat gesagt, die Lehre von den zufälligen Ereignissen sei eine Idealisierung gleicher Art wie die Geometrie. Es existieren Punkt, Gerade und Ebene, wie sie EUKLID im ersten Buche seiner Elemente definiert, in Wirklichkeit ja gar nicht. Dennoch zweifelt niemand an der außerordentlichen Bedeutung der Geometrie für die Erkenntnis und die Beherrschung der Natur. Das liegt wohl daran, daß wir uns jederzeit in den mit Zirkel und Lineal entworfenen Zeichnungen Gebilde verschaffen können, die den idealen Gestalten immerhin sehr nahekommen. Ja die Natur selbst baut *more geometrico*, zeigen doch die Krystalle in hoher Annäherung die Formen streng geometrischer Körper.

Die Idealisierungen der Wahrscheinlichkeitslehre werden nur dann die gleiche Bedeutung gewinnen, wenn sich die Überzeugung Bahn bricht, daß auch sie in der Natur in guter Approximation verwirklicht werden. Solange der Zufall nur am Würfel- oder Kartenspiel realisiert wird, ist ein Mißtrauen gegen seine wissenschaftliche Verwendung begreiflich. Darum halte ich es für notwendig, in einem ersten Abschnitt einmal dem Wirken von Gesetz und Zufall in der Natur nachzugehen.

I. Rechtfertigung der Lehre von den zufälligen Ereignissen.

1. Gesetz oder Zufall — Gesetz und Zufall.

Die Erfolge der Technik und Hygiene, die in ihren positiven Auswirkungen gar nicht überschätzt werden können, haben es fast vergessen lassen, daß wir trotz dieser großen Leistungen nur einen bescheidenen Ausschnitt des sich um uns abspielenden Geschehens wirklich zu verstehen vermögen. Die Naturwissenschaft der Neuzeit hat ihren stolzen Bau auf der Grundlage des strengen *Kausalitätsprinzips* errichtet. Allein dieses Fundament scheint Sicherheit vor Erschütterungen zu bieten. Bis um die Mitte des 19. Jahrhunderts ist die Annahme berechtigt gewesen, ein Bau, der auf diesem Felsboden verankert ist, müßte allen Naturerscheinungen Raum bieten. Dann aber melden sich Zweifel. CH. DARWIN und L. BOLTZMANN, um nur diese beiden Namen zu nennen, weisen dem *Zufall* eine bedeutende, ja fast entscheidende Rolle zu. Gesetz und Zufall treten sich — nicht zum ersten Male — entgegen und kämpfen um die Vorherrschaft bei der Deutung der Naturereignisse. „Gesetz oder Zufall“ lautet bald die Frage. Die Antwort „Gesetz und Zufall“ wagt man nicht recht zu geben. Diese dualistische Formulierung vermag nicht zu befriedigen. Die Synthese ist bisher nicht gefunden oder wenigstens nicht mit Nachdruck vertreten worden. *Kausalität und Zufall regeln das Geschehen. Doch wirkt der Zufall nicht gesetzlos. Kausalität und Zufall sind Unterfälle einer umfassenderen allgemeinen Naturgesetzlichkeit.*

Diese inhaltsschweren Sätze sind zunächst nur eine Behauptung. In ihnen wird — entgegen der Ansicht bedeutender Männer aller Zeiten — *die Existenz*

eines objektiven Zufalls bejaht. Wenn ich nach einer fast 10jährigen Beschäftigung mit diesen Fragen auf Grund reiflicher Überlegungen mit einer solchen abweichenden Ansicht hervortrete, so fühle ich mich als Mathematiker verpflichtet, der Behauptung auch einen sorgfältigen Beweis folgen zu lassen.

Allerdings habe ich den mathematischen Kern des Problems schon Anfang 1932 in einer knappen Veröffentlichung (1)* herausgeschält. Diese Mitteilung hat kaum Beachtung gefunden, ihre Bedeutung weit über das Mathematisch-Formale hinaus ist nicht erkannt worden. Das hat freilich in erster Linie an meiner Darstellung gelegen, mit der ich nur einen Vorbericht über eine im Manuskript bereits vorliegende größere Arbeit geben wollte. Aus äußeren Umständen ist dieser ausführliche Aufsatz damals nicht erschienen. Jetzt endlich komme ich dazu, mein einstiges Versprechen einzulösen. Nicht nutzlos ist diese Frist verstrichen. Jahrelange Erfahrungen bei praktischen Anwendungen der Wahrscheinlichkeitslehre werden der neuen Arbeit zugute kommen. Vor allem aber habe ich mich genötigt gesehen, das Quellenstudium immer weiter in die Vergangenheit zurückzuverlegen. Denn die Frage „Gesetz oder Zufall“ hat — unter dieser oder jener Bezeichnung — seit jeher Philosophen, religiöse Denker und Dichter bewegt, längst ehe man üblicherweise im 17. Jahrhundert die Geschichte der Wahrscheinlichkeitslehre beginnen läßt.

Die ganze Tiefe des Problems kann nur geahnt werden, wenn wir verfolgen, wie es von den Denkern der verschiedenen Zeiten behandelt worden ist. Dabei strebe ich keinerlei Vollständigkeit an, die allzu leicht in eine ermüdende Aufzählung entartet. Vielmehr werde ich eine Reihe von namhaften Zeugnissen** im Wortlaut vorführen, weil ich der Ansicht bin, daß oft wenige Zeilen von einem Großen eine unmittelbare Vorstellung seines Denkens erwecken als die gleiche Anzahl von Seiten, die mit Ausführungen über sein Werk gefüllt sind. Die Aktualität manches Ausspruches wird in Erstaunen setzen und uns mitten hineinführen in den Fragenkreis, dessen Entwirrung wir uns vornehmen. Geschichte und Gegenwart gehen ineinander über. Zeit und Raum schwinden, unmittelbar empfangen wir vom Geist griechischen Denkens, empfinden die tiefe Wahrheit des Hymnus auf den griechischen Menschen, den SOPHOKLES den Chr in der „Antigone“ anstimmen läßt:

Vieles ist mächtig, nichts jedoch
Ist so mächtig, als wie der Mensch.
.....
Weisheit und erfindenden Geist
Besitzt ungläublich der Mensch¹.

2. Kausalität und Zufall bei Aristoteles.

Eine Betrachtung, wie sie uns vorschwebt, kann unmöglich das *Weltbild des ARISTOTELES* außer acht lassen. Denn wenn es auch heute in seinen Einzelzügen verblaßt ist, so wirkt es in gewissen Grundlinien immer noch nach; jedenfalls kann es den einzigartigen Ruhm für sich in Anspruch nehmen, weitaus am

* In runde Klammern gesetzte Ziffern in Zeilenhöhe — (1) — beziehen sich auf das Verzeichnis des einschlägigen statistischen Schrifttums.

** Um den Leser nicht zu unterbrechen, werde ich grundsätzlich alle Zitate in deutscher Sprache wiedergeben und im Text meist Quellenangaben unterlassen. Kleine hochgestellte Ziffern — ¹ — deuten auf eine Anmerkung hin, in der ich in knapper Form die notwendigen Belege liefere.

längsten das Denken der Menschheit beeinflußt zu haben. Im zweiten Buch seiner Physik hat ARISTOTELES ausführlich erörtert, ob der Zufall zu denen in der Natur wirkenden Ursachen zu zählen sei. Es ist wichtig zu beachten, daß ARISTOTELES von Zufall nur dann spricht, wenn der freie Willensentscheid eines oder mehrerer Menschen in den Ablauf der Ereignisse eingreift. Darin kündigt sich die Vorstellung von I. KANT an, daß die Vernunft Kausalketten neu beginnen lassen könne. Erscheint ein Ereignis unerwartet, ohne daß eine freie Willensbetätigung daran beteiligt ist, so prägt ARISTOTELES den Begriff des „grundlos von selbst Eintretenden“, den er dem Begriff „Zufall“ überordnet. Er erwähnt die Ansicht: „Einige sagen, nichts werde durch Zufall, sondern eine bestimmte Ursache gäbe es von allem demjenigen, von welchem wir sagen, daß es grundlos von selbst eintretend oder durch Zufall entstehe².“ Wir lesen weiter: „Einigen aber scheint der Zufall zwar eine Ursache zu sein, aber eine der menschlichen Denktätigkeit unklare, da er nämlich etwas Göttliches und mehr Übernatürliches sei³.“ ARISTOTELES kommt abschließend zu der Ansicht: „Der Zufall ist Ursache je nach Vorkommnis, andererseits hingegen *schlechthin an und für sich ist er von nichts die Ursache*⁴.“ Damit sind sogleich die wesentlichsten Themen angesprochen worden, deren Variationen wir durch die Jahrhunderte verfolgen werden.

Die eigene Formulierung des ARISTOTELES ist sehr vorsichtig. Wie man es aber immer in der Geschichte der Naturwissenschaften erleben kann, daß die nachfolgenden Generationen die Lehren ihrer Vorfahren zu knappen, oft mißverständlichen Schlagworten umformen, so ist es auch mit dieser Theorie gegangen. Man hat sich nur gemerkt, daß „der Zufall an und für sich schlechthin von nichts die Ursache ist“. So gehört zur aristotelischen Lehre, wie sie sich durch die Jahrhunderte und Jahrtausende fortpflanzt, die Vorstellung einer *strengen Kausalität*. Einen besonderen Zug bekommt diese Kausalität noch durch die Einführung *teleologischer* Gedanken, lesen wir doch, „daß also nun die Natur (Physis) eine Ursache ist, und zwar in dem Sinne der um eines *Zweckes* willen wirkenden Ursache, ist augenfällig“⁵.

Manche lieben es, diese Auffassung zu belächeln. Es gibt aber doch zu denken, daß große Ärzte aller Zeiten ihr zuneigen. So schreibt GALEN im X. Buch seines Werkes über den menschlichen Körper: „Weise ist unser Schöpfer, der alles so schafft, daß es nicht einen einzigen Nutzen gewährt, sondern zwei-, drei-, oft auch mehrfachen Vorteil⁶.“ Ähnlich äußert sich in der Gegenwart der Chirurg A. BIER: „Überall in der lebendigen Natur steckt Sinn, Vernunft und Ziel. . . . Kein Werkzeug und keine Tätigkeit eines Lebewesens dient nur einem einzigen Zweck. Mein oft gebrauchtes Beispiel ist der Knochen. Für den oberflächlichen Beobachter hat er lediglich die mechanische Bedeutung, das Körpergewicht zu tragen und Muskelspannungen auszuhalten. Er enthält aber im Innern das Mark mit seinen vielseitigen Zwecken, von denen ich nur Blutbildung und Infektionsbekämpfung nenne⁷.“ Das GALEN-Zitat ist übrigens deshalb bedeutsam, weil NIC. COPPERNICUS, der selbst Arzt war, daraus die Überzeugung für die Wahrheit seines Systems schöpfte, erklärte doch die Bewegung der einen Erde Tag und Nacht, Sommer und Winter, und nicht zuletzt das ewige, gleichförmige Kreisen der zahllosen Fixsterne.

ARISTOTELES hat eine Welt geordnet, eine Welt, aber nicht die pulsende, immer neue Welt, die uns umfängt. Das feine Netz von Ursache und Wirkung, das sich über alles hinbreitet, erstickt das Leben, bannt das Schicksal, wohl aus einer Regung unbewußten Hasses, gegen die Mächte des Unbegreiflichen.

Welch' Schauspiel! Aber ach! ein Schauspiel nur!
Wo faß' ich dich, unendliche Natur?⁹

so klagt Faust in einer Zeit, als die Autorität des Überkommens ins Wanken gerät. Mit der dämmernden Erkenntnis, welche Schwächen das antike Weltbild aufweist, mit dem Schwinden der blinden Unterordnung, springen sofort die Gefahren auf, welche ARISTOTELES durch das strenge Kausalitätsprinzip zu bannen gesucht hat. Unbefriedigt von der Bücherweisheit findet Faust nur den Ausweg, sich „der Magie zu ergeben“.

Die große Leistung des Stagiriten wird vielleicht an diesem Beispiel besonders deutlich. Obwohl das tatsächliche Wissen von der Natur zu seiner Zeit noch gering gewesen ist, wagt er einen alles umfassenden Deutungsversuch, bei dem nichts unerklärt zu bleiben scheint. Es ist kein Raum frei für grundsätzlich unerklärliche, magische Kräfte. Das große Experiment gelingt, jedenfalls auf lange Sicht. Obwohl das Leben eines jeden einzelnen so reich an unbegreiflichen Wendungen ist, erkennt die Menschheit allmählich das Weltbild des ARISTOTELES als befriedigend an.

Nicht ohne Anlaß ist ARISTOTELES zu seinen Formulierungen gekommen. Die Atomisten, vor allem DEMOKRIT, haben neben dem Gedanken kleinster, unteilbarer Partikel auch den Zufall als bewegendes Prinzip der Mikrovorgänge eingeführt. ARISTOTELES ist sehr scharf in der Beurteilung DEMOKRITS, ja parteiisch. DEMOKRIT hat nicht alles dem Zufall zugeschoben, sondern im Gegenteil für das Geschehen im großen eine unabweisliche starre Notwendigkeit gefordert, die *unabhängig von jedem Zweck* ist. Ihm verdankt man die Formulierung: „Die Menschen erdichten das Bild des Zufalls als Deckmantel ihrer eigenen Unwissenheit¹⁰.“ Diesen Gedanken werden wir später mehrfach erneut antreffen. Es geht nicht gut an, DEMOKRIT als einen Verfechter des objektiven Zufalls anzusprechen. Denn in dem erwähnten Ausspruch wird der Zufall als Fiktion gekennzeichnet. Aber daß DEMOKRIT überhaupt vom Zufall redet, ihn in die Diskussion einführt, darin allein schon hat ARISTOTELES eine Gefahr gesehen.

In der auf ARISTOTELES folgenden Zeit legt die *Stoa* den Nachdruck auf die unbedingte, durch keinen Zweck gebundene Notwendigkeit, während EPIKUR und seine Schule den Atomen eine zufällige Beweglichkeit zuschreibt. So gelingt denn ARISTOTELES die Ausrottung des Zufalls zunächst nicht, aber auf die Dauer erweist sich seine Darstellung doch als wirksamer.

3. Verbannung des Zufalls durch astrologische und kirchliche Lehren.

Natürlich konnten die Werke des Stagiriten immer nur einem beschränkten Kreis von Gebildeten zugänglich sein. Die streng kausale Auffassung alles Geschehens mußte dem Volk unter sichtbaren Zeichen klar gemacht werden. Diese Aufgabe übernahm die *Astrologie*. Man ist gegenwärtig gewohnt, diese Lehre sehr von oben herab zu betrachten. Das ist vollauf berechtigt, soweit versucht wird, sie heute noch praktisch anzuwenden. Aber was jetzt überholt ist, braucht nicht zu allen Zeiten unangebracht gewesen zu sein. Man kann in historischer Rückschau der Astrologie manche positive Seiten abgewinnen, wenn auch ihre Grundlagen sich schließlich als völlig verfehlt erwiesen haben. Die Aufstellung der Horoskope hatte die Existenz von Planetentafeln zur Vorbedingung und befruchtete so die legitime Astronomie. Es mußte aber nicht nur Ordnung in die verschlungenen Pfade der Wandelsterne gebracht werden,

auch die unübersehbare Mannigfaltigkeit menschlichen Wesens mußte in Typen eingeteilt werden. Die hierbei notwendige eingehende Beschäftigung mit dem Charakter und dem Schicksal zahlreicher, oft bedeutender Persönlichkeiten wirkte anregend auf die Geschichtsschreibung und Dichtung und beeinflusste die Medizin in sicher förderlichem Sinne.

Es gibt astronomisch-astrologische Schriften des Altertums, welche Abschnitte enthalten, die nicht nur historisch wichtig sind, sondern noch unmittelbar anzusprechen vermögen. Am bedeutendsten sind wohl die fünf astronomischen Bücher von M. MANILIUS, der zur Zeit des Kaisers Tiberius gelebt hat und über den sonst nichts bekannt ist. Der berühmte Humanist JOS. SCALIGER hat sie herausgegeben, ja noch zu Zeiten Ludwig XIV. wurden sie so hoch geschätzt, daß dieser eine Ausgabe des Werkes „in usum Delphini“ anordnete¹¹. Hier kann nicht die Rede sein von den erstaunlichen Kenntnissen in der Astronomie und der mathematischen Geographie, über die MANILIUS verfügt. Nur an Stichproben soll hervorgehoben werden, wie die astrologische Betrachtungsweise der Philosophie des ARISTOTELES in bezug auf Kausalität nichts nachgibt. Wir lesen etwa:

Zufall nicht ist hier am Werk, eines Gottes Ordnung wir sehen!

oder an anderer Stelle:

Schicksal regiert die Welt, in festem Gesetze ruht alles.

Bei der Geburt bestimmt sich der Tod, am Anfang hängt das Ende.

Zu dem ersten Zitat vergleichen wir das Wort von ARISTOTELES: „Die Gottheit und die Natur aber wirken nichts vergeblich¹².“ Ähnlich bekennt beim Erwachen der Neuzeit der junge JOH. KEPLER in einem Brief an seinen von ihm sehr geschätzten Lehrer MICH. MAESTLIN: „Der Schöpfer unternimmt nichts planlos¹³.“ KEPLER nennt in seinen Schriften den Namen des MANILIUS, er ist von ihm sicher nicht unbeeinflusst. So hat, wie dieses Beispiel zeigt, das astrologische Schrifttum mit dazu beigetragen, uns einen nicht unwesentlichen Teil des antiken Geistesgutes zu retten und neu zu beleben.

Neben den ernst zu nehmenden astronomisch-astrologischen Werken gab es natürlich eine Konjunkturliteratur, in der nicht das hohe Ethos eines MANILIUS, sondern eine Lust an phantastischen Wahnvorstellungen zum Ausdruck kam. Es ist verständlich, daß klarblickende Menschen darin eine Gefahr sehen mußten. Denn während MANILIUS die Astrologie dazu benutzte, die strenge Kausalität alles Geschehens anschaulich zu machen, wurde in den Schriften minderen Wertes gerade im Gegenteil magischen Kräften die Bahn geöffnet und durch Androhung von Gefahren aller Art Beunruhigung unter die Bevölkerung getragen. Hiergegen hat sich ein Mann gewandt, der ähnlich wie ARISTOTELES Jahrhunderte in seinen Bann zieht, AUGUSTIN. Er verurteilt die Astrologie, er führt sie in einem Gedankenexperiment *ad absurdum*. In seinen „Bekanntnissen“ lesen wir nämlich:

„Und da mir mehr und mehr der Wunsch kam, die Leute, die an solchen Wahnsinn hingen, anzugreifen, zu widerlegen und dem Spotte preiszugeben, begann ich bei mir selbst viel darüber nachzudenken. So kam ich denn dazu, mein Augenmerk auf die zu richten, die als Zwillinge geboren werden und die doch meist so rasch, der eine nach dem anderen, den Mutterleib verlassen, daß diese winzig kleine Zwischenzeit, so sehr sie ihr im letzten Wesentlichen dieser Dinge Bedeutung geben mögen, doch viel zu unbedeutend ist, als daß man sie mit pünktlicher Betrachtung festhalten und schriftlich in den Aufzeichnungen niederlegen könnte, die man dem Astrologen vorzulegen pflegt, daß er daraus die Wahrheit künde.“

Und er wird Falsches daraus lesen! So hätte er ja auch dem Esau und dem Jacob Gleiches verkünden müssen, wenn er ihre Horoskope gesehen; und doch ward beiden nicht das gleiche Schicksal. Hätte er jedoch die Wahrheit künden wollen, so dürfte er das Gleiche nicht von beiden sagen, trotzdem er von beiden das gleiche Horoskop gesehen. So wäre es also nicht die Kunst gewesen, sondern nur der Zufall, der Wahres sagte¹⁴.

Es ist sehr schade, daß sich AUGUSTIN in diesen Zeilen auf ein einziges Zwillingpaar beschränkt, das nach Genesis cap. 27 erbungleich gewesen ist, konnte doch sogar der erblindete Vater die beiden unterscheiden. Zudem sagt Jacob im 11. Vers ausdrücklich: „Siehe mein Bruder Esau ist rau und ich bin glatt.“ Wie hätte AUGUSTIN wohl über die Astrologie geurteilt, wenn er von dem häufig ähnlichen Schicksal erbgleicher Zwillinge erfahren hätte? Für uns ist die mehrfach beobachtete Erkrankung jeweils beider, vielleicht räumlich getrennt lebender Zwillinge an derselben Krankheit nicht mehr ein Beweis für die Richtigkeit der astrologischen Grundlagen, sondern für den erblichen Charakter des betreffenden Leidens. An diesem Beispiel erkennen wir, wie gefährlich statistische Schlüsse sein können und wie vorsichtig die Formulierung gewählt werden muß. Aus der Beobachtung läßt sich nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit folgern, daß der gemeinsamen Erkrankung jeweils beider Zwillinge ein und dieselbe Ursache zugrunde liegt. Welche Ursache das ist, kann der Rechner *nicht* sagen. Heute schließen wir: die Zwillinge sind erbgleich, die Krankheit ist vererbbar, also erkranken beide. Zur Zeit des AUGUSTIN hätte man gefolgert: Die Stellung der Planeten bei der Geburt bestimmt das menschliche Schicksal. Die Nativität ist für beide Zwillinge die gleiche, folglich erkranken beide an demselben Leiden. So äußert sich die Zeitbedingtheit aller Wissenschaft!¹

AUGUSTIN hat die Astrologie vollkommen verworfen, in ihr einen Frevel gesehen. „Und da sage der Mensch nicht: was ist das? oder: warum das? So sage er nicht, so sage er nicht! Denn er ist nur ein Mensch¹⁵.“ Da er jedoch an der Kausalität allen Geschehens festhält, muß er für dieselbe eine andere Deutung geben. Er findet sie in der Prädestination. Nach „Gottes zwar verborgenem, doch gerechten Urteil“¹⁶ sind die Menschen im voraus zum Guten oder Bösen bestimmt. In dieser Form lebt der Gedanke im christlichen Mittelalter. DANTE kündigt in der Göttlichen Komödie:

Gott schrieb ins Lebensbuch der Welt Getriebe
Und Schicksal ein, wie er es vorbestimmt,
Und ohne daß ihm was verborgen bliebe,
Und ohne daß er Euch die Freiheit nimmt¹⁷.

Die Auffassung des AUGUSTIN hat sich die katholische Kirche im wesentlichen zu eigen gemacht. So finden wir bei dem Jesuiten JOS. BLANCANUS im Anhang seines im Jahre 1620 zu Bologna erschienenen Buches *Sphaera Mundi*, daß die Astrologie nur so weit gestattet ist, als sie der Landwirtschaft, der Seeschiffahrt und der Medizin dient, also soweit sie Wettervorhersage ist. Wenn sie dagegen freie Willensentscheidungen des Menschen gleichsam als unabänderliche Notwendigkeit voraussehen will, ist sie nach göttlichem und menschlichem

¹ Einer liebenswürdigen brieflichen Mitteilung von Freiherr O. VON VERSCHUER verdanke ich den Hinweis, daß dieser Forscher in einer Anmerkung zu seinem Referat über die biologischen Grundlagen der Zwillingforschung (Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Vererbungswissenschaft, München 1931) kurz über eigene Untersuchungen über Beziehungen zwischen Astrologie und Zwillingforschung berichtet hat. Dabei ist er zu dem gleichen negativen Ergebnis gekommen wie AUGUSTIN, dessen Betrachtung ihm damals nicht bekannt gewesen ist.

Recht verboten. Unter den wenigen nicht unbedingt verurteilten einschlägigen Schriften wird auch das Werk von M. MANILIUS genannt¹⁸. Man pflegt immer wieder darauf hinzuweisen, daß die Kurie im Falle der kopernikanischen Lehre eine falsche Stellung bezogen hat. Es ist nur billig, demgegenüber zu betonen, daß sie im Anschluß an AUGUSTIN die Astrologie seit langem richtiger beurteilt hat als viele bedeutende Männer im anderen Lager.

So ist es bekannt, daß JOH. KEPLER, der in seinen drei Planetengesetzen wirkliche Naturgesetze gefunden hat, zur Astrologie sich nicht unbedingt ablehnend verhalten hat. Er duldete nicht, daß man „bey billicher Verwerffung des Sternguckerischen Aberglauben das Kindt mit dem Badt ausschütte“¹⁹. In seinem Meisterwerk, der Weltharmonik vom Jahre 1619, wählt er allerdings eine sehr vorsichtige Formulierung. Er spricht von seiner eigenen Nativität und schreibt:

„Ich möchte aber nicht durch dieses eine Beispiel alle Sätze der Astrologen verteidigt und bestätigt wissen. Auch schreibe ich dem Himmel nicht die Leitung der menschlichen Dinge zu. Meine philosophische Beobachtung ist himmelweit entfernt von jener Torheit, wenn man nicht lieber Verrücktheit sagen will. Denn um die Spuren dieses Beispiels weiter zu verfolgen: ich kenne eine Frau, die fast unter den gleichen Aspekten geboren ist. Sie ist von sehr unruhigem Geist, erreicht aber nicht nur nichts auf wissenschaftlichem Gebiet (was bei einer Frau nicht verwunderlich ist), sondern bringt auch ihre ganze Gemeinde in Aufruhr und ist sich selber Urheberin beklagenswerten Elends“²⁰.

Ich hebe diese Sätze heraus, weil KEPLER hier ähnlich wie AUGUSTIN zwei Menschen mit demselben Horoskop vergleicht, ohne allerdings die letzte Konsequenz zu ziehen. KEPLER schließt die Betrachtung über seine Nativität mit den Worten:

„Die einzige Wirkung der Geburtskonstellation bestand darin, daß sie jene Flämmchen der angeborenen Anlage und der Urteilskraft geschneuzt und den Wissensdurst vermehrt hat; kurz, sie hat den Geist und die genannten Seelenvermögen nicht inspiriert, sondern nur geweckt“²⁰.

Diese Zeilen lassen ahnen, daß verantwortungsbewußte Männer die Lehre von der Nativität sehr wohl zur Führung der Jugend benutzen konnten. Diese pädagogische Bedeutung betont PHIL. MELANCHTHON in seinen Vorlesungen zur Einführung in die aristotelische Physik. Es sei nützlich, drohende Gefahren voraussehen zu können.

„Viele Übeltaten könne man dann vermeiden, da in der menschlichen Natur ein freier Wille ruht, der schlechte Neigungen zu bezwingen vermag. Nicht grundlos hat Gott diese Lehre aufgestellt. Viel wirkt zur Wahrung der Sitte Nüchternheit, Umsicht, Gewöhnung an Enthaltbarkeit und die Unterdrückung plötzlichen Jähzornes“²¹.

So mahnt der Präzeptor Germaniens!

MELANCHTHON gibt eine Einführung in die aristotelische Physik, die mit christlichen Vorstellungen, wie vor allem der Vorsehung, verbunden wird. Er scheint diese Aufgabe als ein ernstes Anliegen empfunden zu haben. Denn in jener gärenden Zeit begannen sich die Studenten selbst umzutun, nach geistigen Führern zu suchen, wo sie solche fanden. Der blinde Autoritätsglauben sank dahin. Offenbar kamen die griechischen Atomisten in Mode. Denn bereits in der Einleitung und dann wieder und wieder eifert MELANCHTHON gegen die angeblichen Lehren der Atomisten:

„Andere behaupten, alles entstehe durch Zufall, werde und vergehe planlos, der Mensch sei nicht mehr als eine Rose zur Ewigkeit bestimmt, Freud' und Leid treffe zufällig einen jeden... Von Epikur stammen die Verse

Alles ist Spott nur, ist Staub, ein Nichts nur ist alles!
Blind und jäh fürwahr alles der Zufall bewegt.

Diese falschen und gotteslästerischen Ansichten, diese Pest menschlichen Lebens und menschlicher Sitte müssen wir verwünschen!²²“

Trotz dieser beschwörenden Worte faßt der Gedanke an den Zufall als einer bestimmenden Ursache im Naturgeschehen zum ersten Male seit langer Zeit wieder in breiteren Kreisen Fuß. Noch fehlt allerdings jede klare Bestimmung des Zufallsbegriffes. Die Vorstellung von Zufallsgesetzen hat sich noch nicht gebildet*. Aber das unbefriedigende Gefühl breitet sich aus:

Geheimnisvoll am lichten Tag
Läßt sich Natur des Schleiers nicht berauben,
Und was sie deinem Geist nicht offenbaren mag,
Das zwingst du ihr nicht ab mit Hebeln und mit Schrauben²³.

4. Die klassische Wahrscheinlichkeitslehre.

Wirklich ist die Zeit nicht mehr fern, die eine „Geometrie des Zufalls“ ans Licht treten sieht. So bezeichnet BL. PASCAL im Jahre 1654 in einem Briefe an P. FERMAT Überlegungen, die er zur Theorie gewisser Würfelspiele anstellt. Es setzt jetzt eine stürmische Entwicklung der Kombinatorik ein, die sich in Lösung kniffligster Aufgaben gefällt. Fast immer aber werden sie Glücksspielen entnommen, bei denen künstlich gleiche Chancen geschaffen sind. Für irgendwelche Anfangsbedingungen lassen sich die Wahrscheinlichkeiten *a priori* bestimmen. Unter Wahrscheinlichkeit wird hier der Quotient aus der Anzahl der für ein Ereignis günstigen Fälle durch die Anzahl der überhaupt möglichen Fälle verstanden. Damit haben wir eine erste *exakte Definition der Wahrscheinlichkeit*, die im Rahmen der Kombinatorik ihre volle Berechtigung besitzt. Die scheinbar etwas überflüssige und nichtige Beschäftigung mit den Glücksspielen hat darüber hinaus ein anderes wichtiges Ergebnis gezeitigt, die Erkenntnis, daß im großen Durchschnitt der Zufall kein Chaos bewirkt, sondern genau zu ermittelnden *Gesetzen* gehorcht.

Die Entwicklung der klassischen Wahrscheinlichkeitslehre von PASCAL bis POISSON in einem Zeitraum von fast 2 Jahrhunderten ist oft geschildert worden, so daß ich mich nur wiederholen könnte. Da die Theorie stets irgendwelche Grundwahrscheinlichkeiten als bekannt ansah, von der ausgehend dann die Chancen verwickelterer Zustände berechnet wurden, blieb die Anwendbarkeit sehr beschränkt. Denn wenn an uns neue Naturerscheinungen herantreten, wissen wir zunächst nicht, mit welcher Wahrscheinlichkeit sie sich manifestieren. Es war TH. BAYES, der in einer hinterlassenen und 1764/65 veröffentlichten Arbeit sich die Frage vorlegte, wie man die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses zu beurteilen habe, das unter N Beobachtungen n-mal aufgetreten ist. Dieser Lage sieht sich der Experimentator gegenüber, das Problem ist also von entscheidender

* Vereinzelt finden sich aber doch schon Andeutungen, die auf eine *quantitative* Wahrscheinlichkeitslehre abzielen. So schreibt der Mönch ISIDOR JSOLANI in einem Papst Hadrian VI. gewidmeten Prognostikon auf das Jahr 1524 (Ex humana divinaque sapientia tractatus de futura nova mundi mutatione, Bologna 1523) auf S. 11: „Die vorerwähnten (astrologischen) Hypothesen stellen wir gleichsam als Richtschnur auf, um daran die Wahrheit zu erforschen. Wenn wir uns an sie halten, sollen wir die *Quantität der Wahrheit messen* und dabei nicht das Notwendige für zufällig, noch das Zweideutige für sicher, noch eine Vermutung für eine Erkenntnis nehmen.“ (Eigene Übertragung aus dem Lateinischen.)

praktischer Bedeutung. BAYES „löste“ es, d. h., er erfand einen Zufallsmechanismus, der unter einer bestimmten Voraussetzung die Frage beantwortet. Diese Vorbedingung ist aber in der Praxis in der Regel nicht erfüllt. Die Benutzung des Ansatzes von BAYES ist also ein Beispiel einer Unkorrektheit auf der zweiten statistischen Stufe, auf die wir in der Einleitung hingewiesen haben. Die Arbeit von BAYES ist daher in Mißkredit geraten, allerdings nicht ganz mit Recht. Denn erstens hat der Verfasser das unbestreitbare Verdienst, eine wichtige Frage richtig gestellt zu haben. Darüber hinaus haben in den letzten Jahren Untersuchungen von W. SCHÄFER (2) und H. VON SCHELLING (6, 7, 13) gezeigt, daß die Lösung von BAYES im allgemeinen eine höchst brauchbare Approximation darstellt.

Die klassische Wahrscheinlichkeitslehre gipfelt in dem „Essai philosophique sur les probabilités“ von LAPLACE. Dieser meisterhafte Mathematiker und glänzende Stilist hat viele Lücken der Theorie geschlossen und ihr zu einem verbreiteten Ansehen verholfen. Ja, eine Überschätzung der Anwendbarkeit ist die Folge gewesen. Schon bei LAPLACE, mehr noch bei S. D. POISSON, finden wir juristische Anwendungen auf Zeugenaussagen, die mit mittelalterlichen Gottesurteilen trotz ihrer rationalistischen Einkleidung manches gemeinsam haben. Eigenartig berührt es, daß LAPLACE, der Kündler der Wahrscheinlichkeitslehre, ihrem tragenden Prinzip, dem Zufall, gar keine Rolle in der Natur zugeschrieben hat. „Wir müssen den gegenwärtigen Zustand in der Welt als Wirkung des vorhergehenden und als Ursache des kommenden ansehen“²⁴, schreibt er. Den darin offenbar werdenden strengen Determinismus hat er mathematisch ausführlich begründet, ein Vorgehen, das bei einem Mathematiker dieses Ranges für alle Zeiten sorgfältige Beachtung fordern kann.

Der strenge Determinismus ist damals fast allgemein verbreitet gewesen. Er scheint vor allem durch B. SPINOZA neu belebt worden zu sein. Dieser ist von der alleinigen Geltung der mechanischen Kausalität in der Natur überzeugt, weder für eine teleologische Wirksamkeit noch für freie Willkür bleibt Raum bei ihm. Der Zufall ist für diesen Philosophen ein leerer Begriff. Die alte Formulierung von DEMOKRIT, die wir erwähnt haben, lebt wieder auf. „Der Zufall ist nur ein Wort, mit dem wir unsere Unwissenheit verdecken“, äußert J. B. BOSSUET im Jahre 1681²⁵. „Die unbekannte Ursache einer bekannten Wirkung“ nennt VOLTAIRE den Zufall²⁶. „Das Wort Zufall dient dazu, unsere Unwissenheit zu verschleiern“, meint A. QUETELET noch im Jahre 1835²⁷. Der starre, alles Leben tötende Determinismus drückt dieser Zeit den Stempel auf.

5. Männer der Tat bekennen sich zum objektiven Zufall.

Männern der Tat, Männern, die Geschichte machten, konnte diese Vorstellung nicht genügen. „Je mehr man zu Jahren kommt, desto mehr überzeugt man sich, daß die geheiligte Majestät des Zufalls Dreiviertel der Geschäfte dieser elenden Welt besorgt“ schrieb *Friedrich der Große* an VOLTAIRE²⁸. Die geheiligte Majestät des Zufalls war eine Macht, die der große König ernst nahm. Auch *Napoléon I.* dachte so. K. VON CLAUSEWITZ schreibt in seinem Werk „Vom Kriege“ darüber:

„Da die Mannigfaltigkeit und die unbestimmte Grenze aller Beziehungen eine große Menge von Größen in die Betrachtung bringen, und da die meisten dieser Größen nur nach Wahrscheinlichkeitsgesetzen geschätzt werden können, so würde, wenn der Handelnde dies alles nicht mit dem Blick eines die Wahrheit überall ahnenden Geistes träfe, eine

Verwicklung von Betrachtungen und Rücksichten entstehen, aus denen sich das Urteil gar nicht mehr herausfinden könnte. In diesem Sinne hat Bonaparte ganz richtig gesagt, daß viele dem Feldherrn vorliegenden Entscheidungen eine Aufgabe mathematischer Kalküls bilden, der Kräfte eines NEWTON und EULER nicht unwürdig²⁹."

Seine eigene Ansicht faßt CLAUSEWITZ in die Worte:

„Wir sehen hieraus, wie sehr die objektive Natur des Krieges ihn zu einem Wahrscheinlichkeitskalkül macht. Nun bedarf es nur noch eines einzigen Elementes, um ihn zum Spiel zu machen, und dieses Element entbehrt er gewiß nicht. *Es ist der Zufall*. Es gibt keine menschliche Tätigkeit, die mit dem Zufall so beständig und so allgemein in Berührung stünde wie der Krieg. Mit dem Zufall nimmt das Ungefähr und mit ihm das Glück einen großen Platz im Kriege ein³⁰.“

CLAUSEWITZ ist nicht der Mann dazu, einer Fiktion eine solche Bedeutung beizumessen. Für ihn ist also *der Zufall eine Realität*. Auf den russischen Schlachtfeldern des Jahres 1812 hat er die Macht des Zufalls erlebt, die alle Berechnungen über den Haufen werfen kann. Eine Weltanschauung, bei der sich Ursache und Wirkung in ewiger, festgefügtter Kette aneinanderreihen, befriedigt vielleicht einen kühlen Rechner, nicht aber einen heißen Kämpfer, der Geschichte macht. Darum ist die Gegenwart mit ihrem kämpferischen Geist dafür bestimmt, endlich mit der einseitigen Überschätzung strenger Kausalität zu brechen. *Der Zufall ist kein leerer Wahn*. Ehe man geahnt hat, daß auch er Gesetzen unterworfen ist, hat man ihn aus Angst vor dem Unbegreiflichen durch die Verkündung des Kausalitätsprinzips zu bannen gesucht. Ob die Einkleidung philosophisch, astrologisch oder religiös ist, das Ziel ist immer das gleiche gewesen. Heute wissen wir, daß auch der Zufall einer gewissen Gesetzlichkeit gehorcht. Ein beschränkter Spielraum bleibt freilich. Aber den müssen wir als Erlösung empfinden. Er allein bringt Spannung in unser Dasein, er zwingt uns, alle Kräfte jederzeit bereit zu halten zur Abwehr unerwarteter Gefahren oder zur erfolgreichen Ausnützung einer günstigen Gelegenheit.

Wir werden gegen Ende dieses ersten Kapitels auf den Zusammenhang zwischen kausaler und statistischer Gesetzlichkeit noch eingehend zurückkommen, wenn wir vorher die Impulse kurz betrachtet haben, die von seiten der Physik und Biologie ausgegangen sind. Um hier nicht den Anschein zu erwecken, nur mit leeren Begriffen zu jonglieren, sollen die folgenden eigenen Definitionen vorweg Erwähnung finden.

Definition I. Ein Ereignis heißt kausal bedingt, wenn es durch eine endliche Anzahl von Voraussetzungen eindeutig determinierbar ist.

Definition II. Ein Ereignis heißt zufällig, wenn es auf keine Art möglich ist, seinen Eintritt durch eine endliche Anzahl von Voraussetzungen eindeutig vorherzusagen.

Die genaue Besprechung dieses Wortlautes verschieben wir auf später. Die vollständige Analogie beider Sätze muß vorläufig genügen, das Vorkommen zufälliger Ereignisse im Sinne der Definition II glaubhaft zu machen.

6. Die Naturwissenschaft braucht den Zufallsbegriff.

Um die Mitte des 19. Jahrhunderts beginnt der Zufall auch in die Naturwissenschaften einzudringen. Er spielt in der von CH. DARWIN begründeten Lehre von der zufälligen Auslese im Kampf ums Dasein eine wichtige Rolle. Von manchen Anhängern ist diese allerdings nicht ganz im Sinne DARWINs gedeutet worden. Dieser will, wie aus Briefstellen nachzuweisen ist, als

Begründer einer empirisch-teleologischen Auffassung der lebendigen Substanz verstanden werden. Eine viel größere Bedeutung kommt in unserem Zusammenhang den „Versuchen über Pflanzenhybriden“ von GR. MENDEL zu. Hier ist es offenbar zum ersten Male — im Jahre 1865 — auf einem wichtigen Teilgebiet der Natur gelungen, *einen zufälligen Vorgang weitgehend zu isolieren*. Da die Arbeit bei ihrem ersten Erscheinen nicht beachtet worden ist, mag dieser Hinweis hier genügen; die auf MENDEL zurückgehende Vererbungslehre wird im zweiten Kapitel ausführlich gewürdigt werden.

In die Physik führt vor allem L. BOLTZMANN die Wahrscheinlichkeitsbetrachtung ein. Seine Deutung der Entropie als Wahrscheinlichkeit, die kinetische Gastheorie, schließlich die Strahlungsformel von M. PLANCK sind stolze Ergebnisse der neuen Arbeitsweise. Bei allen diesen Untersuchungen werden zunächst Annahmen über die Häufigkeit von Anfangszuständen gemacht und daraus Schlüsse über das durchschnittliche Verhalten gezogen. Dieses statistische Verfahren benötigt die Hypothese eines rein zufälligen Ereignisses nicht. Damals hat man darum den Determinismus nicht aufgegeben. Nur seine praktische Verwirklichung rückt in weitere Ferne, da die makroskopischen Gesetze sich als statistische Durchschnittsbildung mikroskopischer Vorgänge herausstellen, für welche die zahllosen benötigten Anfangsbedingungen unmöglich zu ermitteln sind. Wie die Naturwissenschaftler damals über die Frage der Kausalität gedacht haben, können wir am besten einer Reihe von Äußerungen eines ihrer hervorragendsten Vertreter entnehmen, Aussprüchen von H. VON HELMHOLTZ aus verschiedenen Perioden seines Schaffens. In einer akademischen Festrede erklärt er im Jahre 1862 in Heidelberg: „Der Natur gegenüber besteht kein Zweifel, daß wir es mit einem ganz strengen Kausalnexus zu tun haben³¹.“ In seiner Berliner Rektoratsrede von 1878 meint er vorsichtiger: „Für die Anwendbarkeit des Kausalgesetzes haben wir keine weitere Bürgschaft als den Erfolg³².“ In einer späten, nachgelassenen Aufzeichnung wird das Kausalgesetz ausdrücklich als Hypothese bezeichnet³³. Innerhalb von 30 Jahren hat sich also ein unterschiedener Wandel vollzogen.

So ist der Boden vorbereitet worden für die Saat, die beim Bekanntwerden der Unschärfebeziehungen von W. HEISENBERG so üppig aufgegangen ist. In der Tagespresse wird seitdem erörtert, ob die Gültigkeit des Kausalgesetzes durch die moderne Atomphysik erschüttert worden ist. Nach HEISENBERG ist es — um beim einfachsten Falle zu bleiben — *grundsätzlich* unmöglich, die Anfangslage und die Anfangsgeschwindigkeit eines Partikels gleichzeitig genau zu bestimmen. Für das Produkt der beiden Unsicherheiten ergibt sich vielmehr ein im cm-g-sec-System genau bestimmbarer Mindestwert. Da nach LAPLACE die scharfe Kenntnis beider genannter Anfangsbedingungen zur Vorhersage der künftigen Entwicklung unerlässlich ist, kann in der Tat die Durchführbarkeit des LAPLACESchen Determinismus als gescheitert angesehen werden. Damit bleibt es aber denkbar, daß der Ablauf des Geschehens, wenn er nicht durch Beobachtung gestört wird, vielleicht dennoch nach einem festen Gesetz verläuft. Die allgemeine Form dieser Beziehung kann uns dabei durchaus bekannt sein, nur die speziellen Werte der Konstanten sind für uns grundsätzlich unbestimmbar. Es bleibt also nach dieser Vorstellung die Kausalität gewahrt, nur die Möglichkeit einer genauen Vorhersage wird uns für ewig genommen.

7. Unterscheidung in kausalbedingte und zufällige Ereignisse.

Diese Stellung mag im Augenblick in der Physik noch zu halten sein. Die Tatsachen aber, welche die seit der Jahrhundertwende rasch emporblühende Vererbungslehre ans Licht gehoben hat, fordern gebieterisch, eine neue, allerdings längst vorbereitete Position zu beziehen. Kein geringerer als G. LEIBNIZ hat geschrieben,

„daß es Wahrheiten geben kann, ja muß, welche sich durch keine Analysis auf die identischen Wahrheiten oder das Prinzip des Widerspruches zurückführen lassen, die vielmehr eine *unendliche* Reihe von Gründen brauchen, eine Reihe, die allein für Gott durchsichtig ist. Und dies ist eben das Wesen alles dessen, was man als frei und zufällig bezeichnet³⁴.“

Es ist tief zu bedauern, daß sich LEIBNIZ durch seine vielseitige Tätigkeit allzusehr zersplittert hat. So hat er uns zwar wertvolle Bemerkungen zur Wahrscheinlichkeitslehre, aber leider keine zusammenfassende Darstellung geschenkt. Da ich meine Definition eines zufälligen Ereignisses in bewußtem Anschluß an LEIBNIZ formuliert habe, sei noch eine zweite ähnliche Äußerung des Philosophen wiedergegeben. Beachtlich ist sie auch dadurch, daß sie in jener Ära der Behandlung von Glücksspielen auf eine praktische, epidemiologische Anwendung abzielt.

JACOB BERNOULLI legt 1703 LEIBNIZ statistische Untersuchungen mit den Worten vor: „Ich weiß nicht, hochverehrter Herr, ob Ihnen in diesen Überlegungen etwas Gediegenes zu stecken scheint.“ LEIBNIZ antwortet am 3. Dezember 1703: „Sie fragen, ob, wenn wir die Wahrscheinlichkeiten durch Beobachtung der Aufeinanderfolge empirisch schätzen, auf diesem Wege schließlich eine vollkommene Schätzung erreicht werden kann. Das sei von Ihnen gefunden, schreiben Sie. Darin scheint mir eine Schwierigkeit zu liegen, weil das Zufällige, also das, was von unendlich vielen Umständen abhängt, durch eine endliche Anzahl von Beobachtungen nicht bestimmt werden kann. Die Natur zeigt zwar Gewohnheiten, die aus der Wiederkehr von Ursachen kommen, aber nur in der Regel. Neue Krankheiten überschwemmen plötzlich das Menschengeschlecht. Wenn Sie über die Todesursachen noch so gute Beobachtungen angestellt haben, haben Sie damit der Natur doch keine solche Grenzen gesetzt, daß sie sich in Zukunft nicht mehr verschieben könnten. Wenn es also empirisch keine vollkommene Schätzung geben kann, so dürfte nichts desto trotz die empirische Schätzung in der Praxis nützlich und ausreichend sein³⁵.“

Auf den Einwand von LEIBNIZ werden wir im dritten Kapitel noch zurückkommen. Hier haben wir es nur mit der Auffassung des Begriffes „Zufall“ zu tun, die aus beiden Zitaten spricht. Sie berührt sich eng mit unserer Definition, die wir noch einmal wiederholen, um sie anschließend genau zu erörtern.

Definition I. Ein Ereignis heißt kausal bedingt, wenn es durch eine endliche Anzahl von Voraussetzungen eindeutig determinierbar ist.

Definition II. Ein Ereignis heißt zufällig, wenn es auf keine Art möglich ist, seinen Eintritt durch eine endliche Anzahl von Voraussetzungen eindeutig vorauszusagen.

Durch diese Formulierungen wird nicht behauptet, daß kausal bedingte oder zufällige Ereignisse im Naturgeschehen vorkommen. Der Zweck der Festsetzungen besteht zunächst nur darin, wenigstens prinzipiell die tatsächlichen Ereignisse in kausal bedingte und zufällige unterscheiden zu können.

An der Existenz kausal bedingter Vorgänge wird niemand ernstlich zweifeln, glaubte man doch bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts fast allgemein an die restlose Gültigkeit des Kausalitätsprinzips. Am vollkommensten entwickelt ist die

Vorausbestimmung kausal bedingter Ereignisse in der Himmelsmechanik. Es ist darum begreiflich, daß gerade LAPLACE, der sich auf diesem Gebiete große Verdienste erworben hat, zu einem Kämpfer des strengen Determinismus geworden ist. In unserem Sonnensystem gibt es im Grunde nur eine einzige Ursache für alle Bewegungen, die gegenseitige Massenanziehung. Trotzdem ist die Voraussage der Bewegungen auch nur der großen Planeten eine ungeheure Aufgabe. Die eine Ursache zerspaltet sich in zahlreiche Komponenten, da die Planeten nicht nur von der Sonne, sondern auch voneinander angezogen werden. Die genauere Berechnung muß die Abplattung der Himmelskörper, die Existenz des großen Erdmondes und anderes mehr berücksichtigen. Es ist aber wohl nur eine Frage des Arbeitsaufwandes, wie genau man die Beobachtungen darstellen will. Trotzdem sind damit die Vorgänge im Sonnensystem nicht völlig determiniert. Jeden Tag kann ein Komet auftauchen, den noch kein Astronom gesehen, geschweige denn angekündigt hat. Daran erkennen wir, daß die praktische Durchführung der Voraussage an abgeschlossene Systeme gebunden ist. Das gilt übrigens auch für unsere Definition eines kausal bedingten Ereignisses. Nur ist es möglich, daß ein an sich abgeschlossenes System uns nicht vollständig bekannt ist, was ein Mißlingen der Voraussage zur Folge hat. Der erwähnte Komet kann sehr wohl schon immer zum Sonnensystem gehört haben, er ist eben bei früheren Erscheinungen nur nicht beobachtet worden. Es geht nicht an, eine prinzipielle Unterscheidung von solcher subjektiven Unkenntnis abhängig zu machen. Deshalb wird in der Definition I nicht die wirkliche Durchführung der Voraussage, sondern nur die grundsätzliche Möglichkeit einer Determinierung verlangt.

Die Vorhersage wird dann auf ernste Schwierigkeiten stoßen, wenn die Anzahl N der notwendigen Voraussetzungen sehr groß ist. Die Bewegungen der Moleküle im Hohlraum eines Zylinders, der durch Druck auf den Kolben verkleinert wird, sind etwa ein solches Beispiel. Es ist unmöglich, die Anfangsbedingungen jedes einzelnen Moleküls zu ermitteln und in Rechnung zu stellen. In derartigen Fällen lassen wir in Gedanken N nach unendlich gehen, behandeln das System also so, als ob es vom Zufall beherrscht würde. Dann steht uns eine ganz neue Methodik zur Verfügung, die uns Aussagen über die durchschnittliche Bewegung der Moleküle liefert. Diese ziemlich leicht zu erhaltenden Auskünfte werden durch die Erfahrung voll bestätigt. Vielfach sieht man darin ein Paradoxon. Alles ist aber ganz erklärlich. In der Mathematik ist es ein alltägliches Verfahren, eine Summe von endlich vielen, verwickelt gebauten Summanden durch ein Integral — also eine Summe von unendlich vielen Addenden — näherungsweise zu ersetzen. Die stetige Form ist oft für die Rechnung geschmeidiger und liefert für eine Aufgabe, die im direkten Angehen unsere Kräfte weit übersteigt, wenigstens eine genäherte Lösung, welche nicht selten eine völlig ausreichende Approximation darstellt. So ist es auch hier. Wenn wir den Ablauf des Geschehens in einem komplizierten System durchschauen wollen, fassen wir es näherungsweise als zufallsbedingt auf und gewinnen so wertvolle Einblicke, die uns bei Benutzung eines rein kausalen Schemas versagt blieben. Eigentlich ist das nur eine Angelegenheit der mathematischen Technik. Man muß aber davon wissen, weil ein großer Teil der statistischen Methodik von diesem Umstand seine Berechtigung herleitet. Bisher ist das offenbar noch niemals klar zum Ausdruck gebracht worden.

Wir kommen jetzt zu Definition II, der Erklärung zufälliger Ereignisse. Der eine oder andere wird sie vielleicht als leer bezeichnen, weil es zufällige Ereignisse nicht gäbe. Selbst wenn sie nur eine Idealisierung verwickelten, kausal bedingten Geschehens wären, müßten wir das Studium dieser Gedankengebilde wegen ihres im vorhergehenden Absatz geschilderten hohen praktischen Nutzens fördern. Aber der Zufall im Sinne dieser Definition ist nach meiner Überzeugung keine Fiktion, kein leerer Wahn. Ich berufe mich noch einmal auf die Äußerungen von LEIBNIZ, in denen es heißt, „daß es Wahrheiten geben kann, ja *muß*, . . . , die eine *unendliche* Reihe von Gründen brauchen“. Aber auch in der Gegenwart findet diese Auffassung Vertreter. So sagt E. SCHRÖDINGER in seinem Vortrag „Über Indeterminismus in der Physik“:

„Wenn die Natur etwas Komplizierteres ist als ein Schachspiel — *und das wird man glauben wollen* —, dann ist ein physisches System durch eine endliche Zahl von Beobachtungen jedenfalls nicht determiniert. Wirklich ausführen läßt sich nur eine endliche Zahl von Beobachtungen. Dem Determinismus bleibt immer noch übrig zu glauben, daß es durch eine unendliche Häufung der Beobachtungen prinzipiell möglich sein würde, das System völlig zu determinieren. Das war der Standpunkt der klassischen Physik. Ihn zu versuchen war sicherlich berechtigt. Aber der gegenteilige ist es ebenfalls — *man muß nicht annehmen*, daß unendlich gehäufte Beobachtung, die in Wahrheit nicht durchführbar ist, absolut determinieren würde⁹⁶.“

Der Schritt zur Anerkennung des objektiven Zufalls wird hier zwar nur zögernd und halb getan, weil die Lage ihn im Augenblick noch nicht unabweislich erfordert. Wenn es aber sein muß, wird der Physiker nicht zaudern, die letzten Folgerungen zu ziehen; er ist darauf vorbereitet.

Die Physik liefert übrigens noch ein weiteres schwerwiegendes Argument dafür, daß der Ablauf des Geschehens in nicht abgeschlossenen Systemen von einer unendlichen Reihe von Voraussetzungen abhängt; das ist die Existenz einer Höchstgeschwindigkeit in der Natur. Was eine Minute, bevor ich diese Worte niederschreibe, auf der Sonne vorgegangen ist, kann ich im Augenblick nicht wissen, da der schnellste Bote, das Licht, etwa 8 Minuten Zeit braucht, um zu mir zu gelangen. Trotzdem wird mich das in jenem Augenblick auf der Sonne Geschehene beeinflussen, und zwar nicht nur die voraussehbare reguläre Strahlung, sondern auch eine Sonnenfleck- oder Fackelbildung, die vielleicht gerade in jenem Moment begonnen hat. Daran scheitert also notwendig eine genaue Voraussage. Das ist keine Spitzfindigkeit. Unsere passive Vergangenheit vergrößert sich *kontinuierlich* mit der Zeit. Infolgedessen können in nicht abgeschlossenen Systemen fortgesetzt in *stetiger* Folge neue Tatsachen wirksam werden. Damit ist die Existenz zufälliger Ereignisse im Sinne der Definition II für mich theoretisch sichergestellt.

Bisher haben wir den Anschein erweckt, als ob alles Geschehen um uns entweder kausal bedingt oder rein zufällig wäre. Dies ist erfolgt, um den Unterschied klar herauszuarbeiten. In Wirklichkeit finden wir Gesetz und Zufall stets vereint am Werk. Ein stark schematisiertes Beispiel mag das erläutern.

Ein fest montiertes Maschinengewehr, das sich nur um eine waagrechte Achse drehen kann, wird auf eine im Schußfeld liegende horizontale Linie eingestellt. Diese Linie ist in der Mitte eines breiten Stahlbandes aufgetragen, das mit bekannter Geschwindigkeit vorbeigeleitet, während das MG. in ebenfalls bekanntem Rhythmus schießt. Die Einschüsse werden um die Linie streuen, bald oberhalb, bald unterhalb liegen. Betrachten wir nach Beendigung des Versuches das Stahlband, so sind die Einschüsse nicht rein zufällig auf ihm verteilt. Denn die aufeinanderfolgenden Treffer ordnen sich ausnahmslos von links nach

rechts in fast gleichen horizontalen Abständen an. Das ist rein kausal bedingt, verursacht durch das gleichmäßige Gleiten des Stahlbandes. Durch Einführen eines mitbewegten Koordinatensystems können wir diese kausale Komponente sofort ausschalten. Es bleibt nur die Streuung übrig, die in der Hauptsache zufallsbedingt ist.

An diesem einfachen Beispiel erkennen wir *das letzte Ziel aller Naturwissenschaft*: durch geeignete Wahl der Beschreibung die rein kausal bedingten und die rein zufälligen Komponenten eines Geschehens zu trennen. Der hier als „rein zufällig“ bezeichnete Anteil veranschaulicht dann das Spiel des objektiven Zufalls, zu dessen realer Bedeutung ich mich hiermit erneut bekenne. Das ist allein das Zufallsgeschehen, das streng den in der Wahrscheinlichkeitslehre entwickelten Gesetzen gehorcht. Wenn der Vergleich zwischen Beobachtung und Rechnung wesentliche Abweichungen zeigt, so wird damit bewiesen, daß die Darstellung kausale und zufällige Faktoren nicht restlos zu trennen vermocht hat. Auf diese Weise können kausale Komponenten, an die man nicht gedacht hat, entdeckt und statistisch gesichert werden. *Diesem Schema ordnet sich ein erheblicher Teil der Statistik ein.*

8. Kausalität und Zufall als Untergruppen einer umfassenden Gesetzmäßigkeit.

I. KANT hat das Problem, welches uns beschäftigt, unter der Bezeichnung „Dritte Antinomie“, wie folgt, formuliert³⁷:

Thesis. Die Kausalität nach Gesetzen der Natur ist nicht die einzige, aus welcher die Erscheinungen der Welt insgesamt abgeleitet werden können. Es ist noch eine Kausalität durch Freiheit zur Erklärung derselben anzunehmen notwendig.

Antithesis. Es ist keine Freiheit, sondern alles in der Welt geschieht lediglich nach Gesetzen der Natur.

KANT hat diese Antinomie dadurch zu erklären versucht, daß er annahm, jede einmal in Gang gesetzte Kausalkette laufe eindeutig ohne die Möglichkeit einer Abweichung ab, jedoch habe die Vernunft die Fähigkeit, einen Zustand von selbst anzufangen. Der Philosoph stellt sich die Frage, „ob es ein richtig disjunktiver Satz sei, daß eine jede Wirkung in der Welt *entweder* aus Natur *oder* aus Freiheit entspringen müsse, oder ob nicht vielmehr *beides* in verschiedener Beziehung bei einer und derselben Begebenheit stattfinden müsse“. Das letztere behauptet dann KANT.

Diese „Lösung“ hat wegen ihres Dualismus Widerspruch erregt. Auch in unserer Formulierung haben wir zwei prinzipiell unterschiedene Faktoren, die rein kausal und die rein zufällig bedingten Komponenten. Es ist unser Ziel, diesen scheinbaren Dualismus auf einer höheren Stufe derart aufzuheben, daß beide Beziehungen als gleichgeordnete Unterfälle einer einzigen, mathematisch formulierbaren Gesetzmäßigkeit erscheinen. Dadurch entfällt der Zwang, die Vernunft zur Erklärung zufälliger Zustände heranzuziehen, die den Anfang neuer Kausalketten bilden. Mit KANT aber bekennen wir uns zu der Ansicht, daß in der Regel eine Begebenheit *zugleich* kausal und zufallsbedingt ist.

In knapper mathematischer Form habe ich den „Zusammenhang zwischen dynamischer und statistischer Gesetzmäßigkeit“ schon in der gleichbetitelten, bereits erwähnten Note (1) mitgeteilt. Diese mathematische Fassung ist notwendig, weil es gilt, den mathematisch scheinbar sehr gut begründeten Determinismus von LAPLACE zu überwinden. Sätze aus der höheren Mathematik können hier nicht vorausgesetzt werden. So muß es genügen, zu berichten, daß der Determinismus nur dann als gesichert gelten kann, wenn eine *endliche* Anzahl

von Ursachen in Frage kommt. So wie wir mit der Möglichkeit von unendlich vielen Ursachen rechnen müssen*, haben wir es mit einer umfassenderen Naturgesetzlichkeit zu tun. Als Spezialfall enthält sie nach wie vor die eindeutige kausale Beziehung. Ebenso ist es aber denkbar, daß der gleiche Ursachenkomplex eine Anzahl von wohl unterschiedenen Wirkungen auslöst, und zwar jede mit einer ganz bestimmten Häufigkeit. Das ist die sog. statistische Gesetzlichkeit. Das wirklich eintretende Ereignis erscheint dem Beobachter, der nicht alle Zusammenhänge übersieht, als zufällig. Es ist auch zufällig im Sinne unserer Definition II, weil eine unendliche Anzahl von Voraussetzungen zu seiner Auslösung beigetragen hat. Doch man kann es nicht als ungesetzlich bezeichnen. Denn sein Eintritt erfolgt nach einer umfassenden, allerdings nicht zwangsläufigen Naturgesetzlichkeit.

Es ist schwierig, von der überzeugenden Kraft dieser Überlegungen ohne Mathematik eine Vorstellung zu geben. Wir wollen daher an zwei Beispielen unmittelbar das Vorkommen einer statistischen Gesetzlichkeit demonstrieren. Wir wählen sie aus dem Gebiet der optischen Täuschungen. Schon die meist verwendete Bezeichnung „Täuschung“ ist kennzeichnend. Gemeint wird damit, daß der angeblich bestehende feste Kausalzusammenhang zwischen dem betrachteten Objekt und dem subjektiven optischen Eindruck nur scheinbar gestört werde. Es liegt aber keine Störung vor, sondern im Gegenteil ermöglichen uns diese Fälle, den wahren Zusammenhang zu studieren, der uns im allgemeinen nicht zum Bewußtsein kommt. Zwei sehr bekannte Fälle wollen wir hier betrachten, denen wir allerdings eine wohl neue Deutung geben.

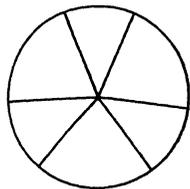


Abb. 1.

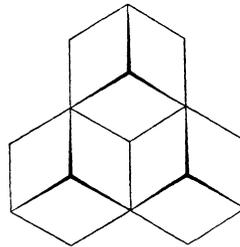


Abb. 2.

Abb. 1 können wir auffassen a) als additive Zusammenfassung von sechs Strecken und einem Kreise; b) als eine flächenhafte Gestalt, bestehend aus den drei schmalen Sektoren, die sich von dem unbestimmten Hintergrund der breiteren Sektoren abheben; c) als eine zweite flächenhafte Gestalt, bei der die Sektoren ihre Rolle vertauscht haben.

Der Eindruck a) entsteht nur im Augenblick der ersten Betrachtung. Hat sich einmal die Vorstellung b) oder c) gebildet, so wird a) allmählich verdrängt. Beim längeren Fixieren der Zeichnung löst ein und dieselbe Ursache — eben die Figur — in einer von unserem Willen nicht voll kontrollierbaren Folge abwechselnd die beiden Wirkungen b) und c) aus. Das ist eine Veranschaulichung der statistischen Gesetzlichkeit in der Natur, wie sie zwingender und einfacher kaum verlangt werden kann. Sie ist mit der Realisierung der Gedankengebilde der abstrakten Geometrie mit Hilfe von Lineal und Zirkel zu vergleichen.

Bevorzugt man bei der Demonstration räumliche Eindrücke, so wähle man Abb. 2. Lassen wir ein- und zweidimensionale Vorstellungen der Kürze halber beiseite, so macht uns das mittlere Sechseck entweder den Eindruck eines hervorspringenden Würfels oder den eines kubischen Hohlraumes. Zwischen beiden Vorstellungen finden beim Fixieren wieder sprunghafte Wechsel statt.

Diese Beispiele zeigen, daß es sehr wohl möglich ist, aus dem gleichen Bild verschiedene Eindrücke herauszulesen, woran der sonst so bohrende Geist

* Für Kenner der Mengenlehre sei bemerkt, daß an eine abzählbar unendliche Menge von Ursachen gedacht wird. Läßt man höhere Mächtigkeiten zu, so ergeben sich noch allgemeinere Formen der Naturgesetzlichkeit, über deren Anwendbarkeit sich zur Zeit noch nichts Sicheres sagen läßt.

AUGUSTINS bei seiner Besprechung der Zwillingshoroskope nicht gedacht hat. Ich habe diese Anwendungen nur gebracht, um das Vorkommen der statistischen Gesetzlichkeit in der Natur in einer für jedermann nachprüfbarer Weise zu demonstrieren. Die Deutung und Entstehung dieser Gesetzlichkeit gehört in das Gebiet der physiologischen Optik bzw. der Psychologie und interessiert hier nicht, da meines Wissens eine reinliche Scheidung in kausale und zufällige Komponenten noch nicht gelungen ist.

9. Die Bedeutung der Vererbungslehre für die Anerkennung des objektiven Zufalls.

Dieses Ziel ist bisher überhaupt nur in wenigen Fällen annähernd erreicht worden. Der natürliche radioaktive Zerfall läßt sich durch keinerlei äußere Ursachen beeinflussen, er scheint fast ausschließlich zufallsbedingt zu sein. Von viel entscheidenderer Bedeutung ist aber ein anderer Erfolg. Die durch die Beobachtungen immer wieder glänzend bestätigten MENDELSchen Regeln lassen kaum einen Zweifel zu, daß es in der Vererbungslehre gelungen ist, eine rein zufällige Komponente des Naturgeschehens weitgehend zu isolieren. Über den Wert gerader dieser Disziplin ist in den vergangenen Jahren viel geredet und geschrieben worden. Aber eine Seite ist dabei wohl nicht genügend beleuchtet worden. Die steigende Anerkennung, welche dieser Zweig der Naturwissenschaft findet, bedeutet im Grunde ein *Bekenntnis zum objektiven Zufall*.

Damit löst sich die letzte Fessel, die der große Systematiker ARISTOTELES einst der freien Forschung angelegt hat. Neben den Namen GALILEO GALILEI haben wir die Worte GREGOR MENDEL zu schreiben. Das Denken ist nun frei! Der Zufall, der für den Stagiriten noch eine finstere, unbegreifliche Macht gewesen ist, schreckt uns nicht mehr. Auch er gehorcht Gesetzen, Gesetzen, die wir kennen oder kennenlernen werden. In dieser Beziehung stehen wir noch am Anfang, da aller Augen einseitig auf die kausal bedingten Erscheinungen gerichtet gewesen sind. Der Kleingläubige wird über diese Zufallsgesetze vielleicht klagend ausrufen:

O glücklich, wer noch hoffen kann
Aus diesem Meer des Irrtums aufzutauchen!
Was man nicht weiß, das eben brauchte man,
Und was man weiß, kann man nicht brauchen³⁸.

Die letzte Zeile ist in unserem Zusammenhange irrig. Was die vorletzte Reihe anbetrifft, so müssen wir uns bescheiden. Freilich bleibt immer ein Spielraum offen, der Platz, auf dem sich Kampf und Sieg abspielen. Das muß so sein, so hat jeder Mann der Tat empfunden, wofür wir ja Belege gegeben haben. Der Fatalismus, zu dem der konsequente Determinismus führt, wandelt sich zu einer männlichen, kämpferischen Einstellung. Überall wirkt der Zufall mit, überall bietet er die Chance eines Erfolges, auf die nur sorgfältig zu achten ist. „Allzeit wach!“ ist die Lösung.

10. Rückblick und Ausblick.

So ist das Ziel, das wir uns in diesem ersten Kapitel gesteckt haben, erreicht. Die Lehre von den zufälligen Ereignissen hat ihre Rechtfertigung erfahren. Im zweiten Kapitel werden wir über dasjenige Gebiet berichten, in dem die Trennung kausaler und zufälliger Faktoren bereits weitgehend gelungen ist, über die Vererbungslehre, die geradezu als angewandte Wahrscheinlichkeitstheorie bezeichnet

werden kann. Im dritten Kapitel soll die Anwendung der eigentlichen statistischen Methoden auf die Immunbiologie und die Bakteriologie an markanten Beispielen gezeigt werden. Die Berechtigung zu diesen Verfahren haben wir bereits erwiesen. Wir betrachten verwickelte Beziehungen so, als ob unendlich viele Voraussetzungen mitwirkten. Das ergibt auf jeden Fall eine gute Annäherung, aus der wir Schlüsse ziehen können, die sonst nicht zu gewinnen sind. Damit ist für die statistische Methodik eine so tiefe Begründung gegeben worden, daß die üblichen oberflächlichen Einwände gegen die Anwendung der Statistik keine Erschütterung der Grundlagen mehr hervorrufen können.

II. Die Erbmathematik als angewandte Wahrscheinlichkeitslehre.

1. Vererbung, ein Spiel des Zufalls.

Während wir über die statistischen Methoden, die im dritten Kapitel besprochen werden sollen, in deutscher Sprache kein Lehrbuch besitzen, das dem Biologen und Mediziner in einer ihm verständlichen Weise einen umfassenden Überblick über die bisher ausgearbeiteten numerischen Verfahren, Tafeln und graphischen Hilfsmittel gewährt, soweit diese zuverlässig und nicht überholt sind, bin ich auf dem Gebiet der Vererbungslehre in der glücklichen Lage, auf ein ausgezeichnetes Werk hinweisen zu können, nämlich die „Erbmathematik“ von H. GEPPERT und S. KOLLER (Leipzig 1938), das im folgenden kurz mit G./K. bezeichnet werden soll. Es wird sich demnach in diesem Bericht im wesentlichen nur darum handeln, die Gegebenheiten der Vererbungslehre dem Bilde einzuordnen, das wir im ersten Kapitel entworfen haben. Unumgänglich ist es dafür, die biologischen Grundlagen kurz darzustellen, wenn sie auch heute fast allgemein als bekannt vorausgesetzt werden können. Knapp und klar lesen wir bei G./K. auf S. 4/5 darüber:

„Die Vorgänge der Vererbung sind für den Forscher seit dem Augenblick greifbar geworden, in dem er nicht mehr die Ähnlichkeit zwischen Eltern und Kindern im allgemeinen oder an verwickelt zusammengesetzten Eigenschaften untersuchte, sondern sich auf möglichst einfache einzelne Merkmale beschränkte. Was vorher unübersehbar war, wurde mit einem Schlage einfach. Man war auf die *Einheiten* der Vererbung gestoßen.

Die Erbeinheiten, mit dem glücklich gewählten Namen „Gen“ (= Erb) bezeichnet, sind in jeder Zelle in einer ungeheuren Zahl vorhanden. Sie füllen nicht in einem wirren Durcheinander den engen Raum dieser Zelle, sondern sind, wie es heute außer allem Zweifel steht, an besondere Gebilde im Zellkern, die Chromosomen oder Kernfäden, stofflich gebunden. Das Mikroskop hat die Verteilung der Chromosomen erkennen lassen. In jeder Keim- oder Geschlechtszelle (Gamete, Samen- bzw. Eizelle) findet sich eine gleiche Zahl von Chromosomen; beim Menschen sind es 24.

Die einzelnen Chromosomen in den zur Vereinigung kommenden Keimzellen entsprechen sich. Nach der Befruchtung verschmelzen die Kerne von Samen- und Eizelle, die zusammengehörigen Chromosomen legen sich paarweise aneinander; auf diese Weise entsteht eine Körperzelle mit dem doppelten Chromosomensatz (Zygote). Alle weiteren Zellen des Wesens gehen aus dieser ersten Körperzelle durch Zellteilung hervor. Die Zellteilung erfolgt so, daß jedes Chromosom eine Längsspaltung erfährt, und dann zwei Zellen gebildet werden, deren Chromosomen in allen Einzelheiten völlig denen der ursprünglichen Zelle gleichen (Äquationsteilung). Alle Körperzellen enthalten somit die gleiche Chromosomenzahl wie die befruchtete Eizelle, doppelt so viele wie die einzelne Keimzelle.

Bei der Bildung von Keimzellen aus Körperzellen findet keine Längsteilung der Chromosomen statt, sondern jedes Chromosomenpaar trennt sich wieder. Aus einer Körperzelle werden zwei Geschlechtszellen gebildet, von denen jede einen einfachen Chromosomensatz enthält (Reduktionsteilung). Die Chromosomenpaare trennen sich nicht in der Art, daß die

eine Keimzelle alle vom Vater, die andere alle von der Mutter stammenden Chromosomen enthält, sondern es findet in dieser Hinsicht keine Auswahl statt; vielmehr verteilen sich die Chromosomen jedes Satzes auf die entstehenden Keimzellen *zufallsmäßig*. Innerhalb der einzelnen Chromosomenpaare ist während der Zeit des Nebeneinanderliegens ein Austausch einzelner Stücke eingetreten; die in die neuen Geschlechtszellen gelangenden Chromosomen sind mosaikartig aus väterlichen und mütterlichen Einzelstückchen zusammengesetzt.

Auf den Chromosomen liegen die Gen-Örter in linearer Anordnung; ein beliebiger Vergleich sagt: wie Perlen auf einer Kette. Betrachten wir ein Gen A, das in einer Eizelle an einer bestimmten Stelle eines bestimmten Chromosoms vorhanden ist. Die befruchtende Samenzelle enthalte an der entsprechenden Stelle des entsprechenden Chromosoms ein Gen a. Nach der Vereinigung der beiden Geschlechtszellen sind in der ersten Körperzelle, sowie in allen späteren, väterliches und mütterliches Gen gemeinsam vorhanden und wirksam. Aus den Gameten mit A und a ist eine Zygote entstanden, die Aa enthält. Väterliches und mütterliches Gen bilden eine Wirkungseinheit, sind aber nicht unlösbar miteinander verschmolzen. Wenn das neue Wesen in seiner späteren Entwicklung Geschlechtszellen bildet, so trennt sich wieder das vom Vater erhaltene Gen a von dem von der Mutter stammenden A. Aus einer Körperzelle entstehen zwei Geschlechtszellen, auf die sich die väterlichen und mütterlichen Gene verteilen, wobei kein Genpaar zusammenbleibt.

So gehen die Gene in ewigem Wechsel von Generation zu Generation. Die Einzelwesen, deren Entwicklung und Schicksal sie bestimmen, sind nur vorübergehende Erscheinungsformen, die Gene selbst sind biologisch unsterblich.“

Einfach ist das Wirken der Natur, wenn es uns gelingt, auf die letzten Einheiten zurückzukommen. Einfach ist daher auch der Erbgang der Gene. Dennoch scheint das Leben, das in uns wirkt, das uns umgibt, nicht nach einem starren Schema gebildet. Vielfalt herrscht überall. Kein Tier, kein Blatt scheint einem anderen bis in die kleinsten Züge zu gleichen. Doch das widerspricht nicht der Möglichkeit, das immer sich erneuende Leben durch eine einfache Theorie zu deuten. Denn in diese ist der Zufall aufgenommen worden, der Zufall, der eine unübersehbare Fülle von realisierbaren Erscheinungsformen zu bilden vermag. Es hat eine leistungsfähige Physik gegeben, ehe man den Zufall zur Erklärung der Vorgänge herangezogen hat. Eine Vererbungslehre ohne das Element des Zufalls konnte nicht entstehen. Nicht Willkür ist es, wenn der Mensch hier den Zufall zu Hilfe ruft, nicht ein Zeichen seiner Ohnmacht oder seiner Blindheit, nein, die Natur selbst bedient sich beim Weiterreichen der Lebensfackel dieser Form der Gesetzlichkeit, die ihr Reichtum und Vielfalt gewährleistet. Indem der Mensch den Gedanken des Schöpfers nachzusinnen trachtete, mußte er mit Notwendigkeit, sollte ihm Erfolg beschieden sein, auf die Mitwirkung des Zufalls stoßen.

Die Reduktionsteilung ist derjenige Vorgang, den wir bei normalem Ablauf als rein zufällig anzusehen haben. Nur gewaltsame äußere Eingriffe, wie intensive Röntgenbestrahlung, vermögen die natürliche rein zufällige Entwicklung zu stören. Die Tatsache einer solchen Beeinflussung spricht nicht gegen den rein zufälligen Charakter des normalen Geschehens. Sie kann mit einem Anfeilen idealer Würfel verglichen werden, durch das eine systematische Verfälschung der Wurfresultate herbeigeführt wird. Die Möglichkeit einer solchen Manipulation verträgt sich durchaus mit der Vorstellung, daß die Würfel mit der Wahrscheinlichkeit 1:6 die einzelnen Flächen zeigen, wenn der Eingriff nicht erfolgt.

Zu einem vollkommenen Zufallsspiel wird das Entzünden neuen Lebens noch dadurch, daß beim Geschlechtsakt Samenzellen, die infolge der Reduktionsteilung unter sich verschieden sind, in außerordentlich hoher Anzahl in Wett-

streit miteinander treten. Wegen dieser großen Zahl, die unbedenklich als unendlich angenommen werden kann, dürfen wir es zumindestens in hoher Annäherung als zufällig bezeichnen, welcher dieser Samenzellen schließlich die Befruchtung des Eies gelingt. Bei dieser Auffassung ist die Annahme keineswegs ausgeschlossen, daß für die unter sich verschiedenen Samenzellen eine ungleiche Chance besteht, die Befruchtung zu vollziehen. In der Tat scheint diese Aussicht für die männlich determinierten Zellen größer zu sein als für die mit weiblicher Prägung, da ja etwa 106 lebensfähige Knaben auf 100 ebensolche Mädchen kommen, ein Übergewicht, das sich unter Einbeziehung der Totgeburten noch wesentlich erhöht.

Die hier kurz geschilderten Vorstellungen führen in einfachen Fällen zu Folgerungen, die durch die Erfahrung voll bestätigt werden. Auch die menschliche Vererbungslehre weist Beispiele dafür auf, etwa den Erbgang der Blutfaktoren M und N. Allerdings zeigt eine Beobachtung des seltenen Vorkommens höchster Begabung Erscheinungen, die mit dem Gedanken an ein rein zufälliges Auftreten solcher Sonderleistungen schwer vereinbar sind. Nun ist es aber kaum zweifelhaft, daß gerade die Hochbegabungen durch das außerordentlich seltene Zusammenspiel einer großen Anzahl von Genen zustande kommen. Die Austauschmöglichkeit bei der Reduktionsteilung wird allerdings dadurch verringert, daß Gene, die auf den Chromosomen benachbart angeordnet sind, mit erheblicher Wahrscheinlichkeit gleichzeitig in dieselbe Geschlechtszelle aufgenommen werden. Diese Kopplung kann in Rechnung gestellt werden und ändert nichts an dem grundsätzlich zufälligen Charakter der Reduktionsteilung. An eine große Vielfalt von Fällen ist trotzdem stets zu denken. Eine wirkliche Klärung des Erbganges spezieller geistiger Begabung ist deshalb heute noch nicht zu verlangen. Man mache sich klar, daß seit der grundlegenden Arbeit von G. MENDEL erst 75 Jahre vergangen sind, seit der Wiederentdeckung dieser Untersuchung gar erst 40 Jahre.

Wenn die Entstehung einer geistigen Sonderbegabung einem seltenen Glücksfall zugeschrieben wird, so ist nicht damit zu rechnen, daß sich das Vorkommen der gleichen Anlage in einer Familie häuft. Doch es gibt Ausnahmen, die Mathematikerfamilie Bernoulli und die musikbegabte Sippe der Bach. Vielleicht können wir uns vorstellen, daß in diesen speziellen Beispielen eine ausgeprägte Kopplung der wichtigsten beteiligten Gene mehrfach zu diesen Sonderausprägungen geführt hat. Die Regel ist das gewiß nicht, sonst würden in diesem Zusammenhang nicht fast stets nur die beiden erwähnten Namen aufgeführt werden.

Weniger bekannt ist vielleicht, daß eine Anzahl schwäbischer Denker und Dichter eine gemeinsame Abstammung besitzen. Dies hat H. W. RATH in seinem anregenden Buche „Regina, die schwäbische Geistesmutter“ (Ludwigsburg und Leipzig 1927) nachgewiesen. Von Regina Burckhardt (1599—1669) stammen — um nur die bekannteren Namen zu nennen — Ludwig Uhland, Friedr. Hölderlin und Friedr. Wilh. Schelling ab, von Reginas Vater, dem Tübinger Professor der Logik Georg Burckhardt (1539—1607), aus seiner ersten Ehe noch Eduard Mörike. Unter den Nachkommen Schellings befinden sich, was am angeführten Ort nicht mehr behandelt wird, drei in anderer Weise hervorragende Persönlichkeiten, der preußische Staatsminister Hermann von Schelling (1824—1908), der preußische Generalfeldmarschall Hermann von Eichhorn (1848—1918) und der deutsche Botschafter Hanns Freiherr von Wangenheim (1864—1916).

Wir können immerhin noch ahnen, wie sich eine solche ausnahmsweise Häufung von Begabungen im Rahmen der Zufallstheorie der Vererbung deuten

läßt. Eine Stufe tiefer ins dunkle, geheimnisvolle Walten des Schöpfers führt die Beobachtung, daß zu manchen Zeiten eine Fülle von Meistern der Musik, der bildenden Kunst usw. in so geringen zeitlichen und oft auch räumlichen Abständen ans Licht tritt, wie sie sonst ganze Jahrhunderte oder Erdteile nicht hervorbringen. Dieses Phänomen können wir vorläufig nur mit Ehrfurcht konstatieren, begreifen läßt es sich nicht. Deutungen, wie etwa die von OSWALD SPENGLER, bleiben letzten Endes nur Beschreibungen, die der eine annehmen, der andere ablehnen wird. Im ganzen handelt es sich bei dieser Erscheinung aber nur um so singuläre Fälle, daß dadurch der durchschnittliche Ablauf des Geschehens nicht beeinträchtigt wird. Mögen ähnlich wie bei den meist schädigenden künstlichen Mutationen hin und wieder auch in der Natur extreme Verhältnisse walten, allerdings mit umgekehrten Vorzeichen, welche das Auftreten von bestimmten Genies begünstigen, so ändert sich doch nichts daran, daß in der Regel die Reduktionsteilung und der Wettlauf der Samenzellen bei der Begattung als zufällige Vorgänge anzusehen sind, wie wir sie in dieser Reinheit sonst wohl kaum je wieder in der Natur finden. Alle Vererbungsvorgänge, die sich wirklich klären lassen, ordnen sich der Zufallstheorie vorzüglich ein. Wenn für uns bei verwickelten Verflechtungen, die wir noch nicht entwirren können, der Eindruck eines irgendwie gearteten „gesetzlichen“ Zusammenhangs entsteht, so ist das nicht erstaunlich. Man lege jemand, der sich nicht mit der Wahrscheinlichkeitslehre befaßt hat, die Ergebnisse von 1000 Würfeln mit einem guten Würfel vor. Vermutlich wird er geneigt sein, Perioden in diese statistische Reihe hineinzusehen, also Gesetzmäßigkeiten anzunehmen, obwohl doch nur der Zufall am Werk gewesen ist. Es ist überhaupt nicht angebracht, eine Kluft zwischen Gesetz und Zufall aufzureißen. Zufällige Ereignisse gehorchen auch einer Gesetzlichkeit, die wir im ersten Kapitel als statistische Gesetzlichkeit bezeichnet haben. Dieselbe ordnet sich zusammen mit der geläufigeren eindeutigen kausalen Beziehung einem umfassenden Naturgesetz unter. Die Vorstellung von der Existenz einer solchen letzten Ordnung ist die Vorbedingung aller Naturwissenschaft. An ihr darf nicht gerüttelt werden. Um in dieser Hinsicht kein Mißverständnis aufkommen zu lassen, habe ich es durchweg vermieden, an Stelle des Wortes zufällig den manchmal anzutreffenden Terminus „akausal“ anzuwenden. Nach einem bekannten Ausspruch von C. FR. GAUSS kommt es zwar weniger auf die Bezeichnungen an, als auf die Begriffe, welche man damit verbindet. Aber so manche Benennung hat doch schon viel Unglück gestiftet. In das Wort „akausal“ schleicht sich leicht der Nebensinn völliger Gesetzlosigkeit ein. Davon kann aber beim Erbgang keine Rede sein, im Gegenteil, es waltet eine bewundernswerte Harmonie. Dem Zufall verdankt das Leben seine Vielfalt, ohne daß die natürliche Ordnung dadurch beeinträchtigt wird.

2. Aufgaben der Erbmathematik.

Die Wahrscheinlichkeitslehre allein gibt über den durchschnittlichen Ablauf zufallsbedingter Ereignisse Antwort. Nur von ihr können wir somit Auskunft über die Vererbung erwarten. Diesen Zusammenhang hat zum ersten Male G. MENDEL erkannt, darin besteht seine außerordentliche Leistung. Er untersucht z. B. die Kernfarbe von Erbsen (zit. nach G./K., S. 9/10). Gelbe Farbe A ist dominant über grüne Farbe a. In der Kreuzung $Aa \times Aa$ sind daher 75 % gelbkernige Erbsen zu erwarten, darunter 25 % mit der Erbformel AA und 50 %

mit der Erbformel Aa. Der Rest von 25% ist grünkernig und besitzt die Formel aa. In der Tat erhält MENDEL unter 8023 Beobachtungen 2001mal das Merkmal grünkernig, also in 24,94% aller Fälle. Die Abweichung von dem theoretischen Wert von 25% erreicht kam den achten Teil des zu erwartenden mittleren Fehlers. Der Erfolg der Theorie ist also so überzeugend wir nur irgend denkbar. Wohl vermag der Forscher von der einzelnen Blüte nicht zu sagen, wie die Farbe der Erbsen sein wird, welche die sich aus ihr entwickelnde Schote birgt. Dafür kann er aber recht zuverlässige Angaben über das voraussichtliche Verhältnis zwischen den gelben und den grünen Erbsen der gesamten Ernte machen. Man lege den Nachdruck nicht auf das, was nun einmal bei einem zufälligen Ereignis nicht voraussehen ist, sondern werte alles Positive, was in einer solchen Wahrscheinlichkeitsaussage steckt, bis zum letzten aus. Wie sich die Sorten auf die einzelnen Schoten verteilen, ist schließlich gleichgültig. Wichtig ist nur, daß der Züchter mit 25% grünen Erbsen der Erbformel aa mit hoher Wahrscheinlichkeit rechnen kann.

Es ist hier nicht der Platz, die Formeln für den ein- oder zweiartigen Erbgang abzuleiten, die Verhältnisse bei mehrfacher Allelie zu entwirren oder den geschlechtsgebundenen Erbgang aufzuklären. Alle diese Aufgaben sind von GEPPERT und KOLLER in vollendeter Form zur Darstellung gebracht worden. Immer handelt es sich um eine angewandte Wahrscheinlichkeitslehre. Diese bleibt aber niemals Theorie, sondern die mathematischen Entwicklungen werden nur so weit durchgeführt, wie die Ergebnisse an der Erfahrung nachprüfbar sind. Die Übereinstimmung ist stets sehr befriedigend. Dadurch wird immer aufs Neue bestätigt, daß die Grundannahme von dem rein zufälligen Charakter der Reduktionsteilung richtig ist.

GEPPERT und KOLLER begnügen sich aber nicht damit, das Erbgefüge einer Bevölkerung bei völliger Durchmischung zu untersuchen, sondern sie ziehen auch natürliche und künstliche Auslesen in den Kreis ihrer Betrachtungen. Das Erbgefüge einer Sippe in einer bestimmten Bevölkerung bildet dann die Krönung des Werkes. Durch eine geeignete Definition des Verwandtschaftsgrades — die übrigens von der Festsetzung des Bürgerlichen Gesetzbuches abweicht — gelingt es ihnen mit einem Schlage, das Erbgefüge aller Vor- und Nachfahren in Matrizenform rein mechanisch anzuschreiben. Der Wert der mathematischen Symbolik und die Fruchtbarkeit der biologischen Grundlagen kommen durch diese verblüffende Leistung zu überzeugender Wirkung.

Auch in den scheinbar so verwickelten Fällen ergeben sich alle Wahrscheinlichkeiten eindeutig und zwangsläufig aus den einmal angenommenen Voraussetzungen. Treffen diese zu, so sind die theoretisch gefundenen Wahrscheinlichkeiten ohne Zweifel zuverlässig. Ein Vergleich derselben mit beobachteten Häufigkeiten hat nur die Unsicherheit der empirischen Ziffern zu berücksichtigen. Diese Verhältnisse sind durchaus ungewöhnlich und erklären den Reiz, welchen die Vererbungslehre auf Mathematiker auszuüben vermag. In anderen Disziplinen handelt es sich meist darum, aus beobachteten Häufigkeiten die wirklichen Wahrscheinlichkeiten erst zu erschließen. Das ist eine der wichtigsten, wenn auch umstrittensten Aufgaben der Statistik. Es gibt keine Lösung in dem naiven Sinne, daß ein eindeutiger Wert für die gesuchte Wahrscheinlichkeit gefunden werden kann. Man muß sich begnügen, einen Bereich abzugrenzen, in dem die gewünschte Wahrscheinlichkeit mit einer bestimmten Chance — etwa

von 95 oder 99% — zu vermuten ist. Diesen Strecken auf der Zahlgeraden hat R. PRIGGE die glücklich gewählte Bezeichnung Mutungsbereich gegeben.

3. Beispiele für die Bedeutung statistischer Schlüsse.

Um die Eigenart der in der Wahrscheinlichkeitslehre und der Statistik angewandten Schlußweisen klar hervortreten zu lassen, möchte ich noch ein einfaches Beispiel anfügen. Dazu eignen sich die Blutfaktoren M und N. Sie folgen einem einortigen Erbgang und besitzen im Erscheinungsbild drei scharf ausgeprägte Klassen MM, MN und NN, worüber Nachweise bei G./K. auf S. 34—37 zu finden sind. Die Ausprägung aller drei Klassen im Phänotyp ist in der menschlichen Vererbungslehre ziemlich selten. Es treten dadurch Vereinfachungen ein, die bei einer ersten Orientierung gewiß angenehm empfunden werden.

Die beobachteten Anteile der drei Klassen seien α_{11} , $2\alpha_{12}$, α_{22} . Wenn die Theorie des einortigen Erbganges richtig ist, muß von der zweiten Generation an

$$A = \alpha_{12}^2 - \alpha_{11}\alpha_{22} = 0$$

sein. Aus dieser wichtigen Gleichung folgt, daß sich dann die Bevölkerung in bezug auf die Blutfaktoren in einem beständigen Zustand befindet. Wegen ihrer Einfachheit eignet sich diese Gleichung besonders gut dazu, die Theorie an der Erfahrung zu prüfen. Allerdings müssen wir bedenken, daß wir ja nicht die ganze Bevölkerung untersuchen, sondern nur eine mehr oder weniger große Stichprobe aus ihr, die wir in Hinsicht auf das zu prüfende Merkmal, die Blutfaktoren, unbedenklich als zufällig ansehen können. Es ist nicht zu vermuten, daß innerhalb solcher Stichproben die Beziehung $A = 0$ streng erfüllt ist. Aber es läßt sich die durch die zufällige Auswahl zu erwartende mittlere Abweichung vom Nullwert berechnen. Empirische Abweichungen, die dreimal so groß sind wie dieser theoretische Wert, können noch als zufällig angesehen werden. Dagegen spricht die Beobachtung eines größeren Fehlers dafür, daß eine der theoretischen Voraussetzungen in der untersuchten Bevölkerung nicht erfüllt ist. Es haben nun gefunden:

Tabelle 1.

| Jahr | Untersucher | Untersuchte | Zahl | MM | MN | NN |
|------|-------------|-------------|-------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1934 | CLAUSEN | Dänen | 2023 | 588 α_{11} 29,07 | 1002 $2\alpha_{12}$ 49,53 | 433 α_{22} 21,40 % |
| 1936 | HOLZER | Tiroler | 14214 | 4834 α_{11} 34,01 | 6455 $2\alpha_{12}$ 45,41 | 2925 α_{22} 20,58 % |

Im ersten Falle ergibt sich:

$$A = \alpha_{12}^2 - \alpha_{11}\alpha_{22} = -0,09 \pm 0,55,$$

im zweiten Falle dagegen:

$$A = \alpha_{12}^2 - \alpha_{11}\alpha_{22} = -1,85 \pm 0,21.$$

Die Theorie hat sich also bei den Dänen voll bestätigt. Zu ähnlich überzeugenden Ergebnissen sind CHRISTIANSEN (1935) an Sachsen und MOUREAU ebenfalls 1935 an Belgien gelangt. Um so mehr muß es auffallen, daß bei den

Tirolern der absolute Wert von A etwa das Neunfache seines mittleren Fehlers beträgt. Das ist auf keinen Fall eine zufällige Abweichung. Eine Voraussetzung der Theorie muß also nicht zutreffen. Angenommen ist unter anderem, daß bei der Gattenwahl keine spezielle Auslese erfolgt. In den abgeschlossenen Bergtälern Tirols ist aber gerade eine solche Auslese sehr wahrscheinlich. So wird der scheinbare Widerspruch zwischen Theorie und Beobachtung hinfällig. Der einortige Erbgang der Blutfaktoren M und N ist nach den erwähnten voneinander unabhängigen umfangreichen Untersuchungsreihen als völlig gesichert anzusehen.

Im Jahre 1933 sind in Deutschland auch 446 Zwillingspaare, nämlich 244 zweieiige und 202 eineiige Paare auf Übereinstimmung in den Bluttypen MM, MN und NN untersucht worden (G./K., S. 142). Bei den eineiigen war, wie man wegen ihrer Erbgleichheit erwarten mußte, die Übereinstimmung vollkommen, bei den zweieiigen Zwillingen wurden 304 Gleichheiten und 184 Ungleichheiten beobachtet. Als Übereinstimmungswahrscheinlichkeit ergibt sich somit $\varkappa = \frac{304}{488} = 62,3\%$. Nun findet sich in dem Buche von GEPPERT und KOLLER eine Formel für die Erbgleichheit von beliebigen Geschwistern. Um diese heranziehen zu können, muß man den Anteil der Gene M und N in der betreffenden Bevölkerung kennen, aus der die Zwillinge stammen. Hatten wir es bisher mit Formeln der Wahrscheinlichkeitslehre zu tun, die unabhängig von empirischen Daten verwendbar waren, so müssen wir uns in diesem Falle auf einen Beobachtungswert stützen. Damit sind wir gezwungen, *statistische Überlegungen* anzustellen. Der Erbmathematiker kann sich also nicht, wie wir es bisher dargestellt haben, im engen Rahmen der Wahrscheinlichkeitslehre halten, sondern er muß die statistische Technik beherrschen.

Im vorliegenden Falle ist alles recht einfach. Die Anteile der Blutfaktoren M und N sind in Berlin aus einem großen (allerdings nicht genauer umschriebenen) Material mit erheblicher Sicherheit zu $p = 55,53\%$ und $q = 44,47\%$ bestimmt worden. Gehen wir mit diesen Werten in die Formel für die Erbgleichheit beliebiger Geschwister ein, so stellen wir fest, daß voraussichtlich 59,8% von ihnen die gleichen Bluttypen aufweisen werden. Bei den zweieiigen Zwillingen haben wir den Prozentsatz $\varkappa = 62,3\%$ gefunden. Ohne nähere Begründung halten es GEPPERT und KOLLER nach diesen beiden nahezu gleichen Werten für bewiesen, daß sich im Verhalten zweieiiger Zwillinge kein Unterschied gegenüber beliebigen Geschwistern zeigt. Die Folgerung ist zwar richtig, sie muß aber doch gegen Einwände gesichert werden.

Ob der Unterschied von $62,3 - 59,8 = 2,5\%$ systematisch oder begründet ist, kann der Statistiker nur beurteilen, wenn er die mittleren Fehler von Minuendus und Subtrahendus kennt. Um die mathematischen Anforderungen an den Leser gering zu halten, haben GEPPERT und KOLLER solche statistische Überlegungen grundsätzlich beseite geschoben, wie sie im Vorwort betonen. Wenn das auch verständlich ist, so muß man es doch bedauern. Ein vollständiges Bild der Erbmathematik wird so nicht gegeben*. Die Lücke können wir in diesem Bei-

* Eine teilweise Ergänzung bietet das Buch von B. SCHULZ: „Methodik der medizinischen Erbforschung“ (Leipzig 1936). Es ist aufschlußreich, soweit der Verfasser aus eigener praktischer Erfahrung berichtet, die vor allem darin besteht, wie die bei familienstatistischen Untersuchungen besonders große Gefahr der unbewußten Auslese durch geeignetes Zählverfahren (Probandenmethode usw.) gebannt werden kann. Für die Beurteilung der Sicherheit der erhobenen Befunde werden dagegen nur schematische Vorschriften gegeben, die

spiel leicht schließen. Der Wert $\kappa = \frac{304}{488} = 62,3\%$ ist keine exakte Größe, sondern von der zufälligen Wahl der Zwillinge abhängig. Es läßt sich aber sagen, innerhalb welchen Bereiches wir den wahren Wert von κ mit einer Chance von über 99% zu suchen haben. Für diesen Zweck hat R. PRIGGE (2) eine elementare Formel entwickelt, deren Anwendung ich später durch Tabellen (9) erleichtert habe. Aus diesen Tafeln läßt sich entnehmen, daß der wahre Wert der Größe κ mit einer Chance von über 99% in den Mutungsbereich von 55,7—68,6% fällt. Ebenfalls in diesem Gebiet liegt der für beliebige Geschwister abgeleitete Wert von 59,8%. Auch er ist leichten Zufallsschwankungen ausgesetzt, die ich aber nicht genau anzugeben vermag, da ich nicht weiß, aus einem wie großen Material die früher genannten Anteile p und q bestimmt worden sind. Doch ist dieser Umstand unwesentlich, da sich die Unsicherheit von Subtrahendus und Minuendus auf jeden Fall überschneiden. Somit besteht die Anschauung zu Recht, daß sich zweieiige Zwillinge in bezug auf die Blutfaktoren M und N wie beliebige Geschwister verhalten.

Schwieriger als dieser Erbgang ist die Vererbung der bereits länger bekannten Blutgruppen 0, A, B und AB zu verfolgen, da es sich um mehrfache Allelie handelt. Es soll darum hier davon abgesehen werden, Einzelheiten mitzuteilen. Nur mag vielleicht der Hinweis angebracht sein, daß die wahrscheinlichkeitstheoretische Darstellung von GEPPERT und KOLLER eine wertvolle Ergänzung durch eine statistische Untersuchung von W. L. STEVENS findet, die für den Vergleich zwischen Theorie und Beobachtung wichtig ist. Es liegt kein Widerspruch darin, wenn wir jetzt die Notwendigkeit betonen, statistische Überlegungen heranzuziehen, obwohl wir die Vererbungstheorie zunächst als angewandte Wahrscheinlichkeitslehre geschildert haben. Die Schwierigkeit rührt daher, daß sich im Erscheinungsbild oft nicht alle Erbtypen unterscheiden lassen. Deshalb sind wir in bezug auf die Häufigkeit ihres Vorkommens auf Schätzungen angewiesen. Die dadurch bedingte Unsicherheit sucht man nach dem Vorgehen von R. A. FISHER (1, 2) durch die Wahl der „wahrscheinlichsten Schätzung“ (maximum likelihood) zu überwinden. Die Durchführung dieses fruchtbaren Gedankens, der in seinem Kern bereits auf C. FR. GAUSS zurückgeht, stößt in praktischen Einzelfällen oft auf große mathematische Schwierigkeiten. Dies ist wohl der Grund dafür, daß die Methode im deutschen Schrifttum noch kaum verwandt, empfohlen oder gar dargestellt wird. Das Verfahren ist für die Vererbungslehre aber wirklich ertragreich. Dafür möchte ich, ohne auf Einzelheiten einzugehen, noch zwei weitere Beispiele nennen:

1. J. B. S. HALDANE (1, 2) legt sich die Frage vor, ob der größere männliche Anteil an den Totgeburten die Folge eines recessiven letalen Gens ist. Mit der Methode von R. A. FISHER kommt er zu einer verneinenden Antwort.

2. Bei dominanter Vererbung setzen sich die Merkmalsträger aus Rein- und Spalterbigen zusammen, die äußerlich nicht zu unterscheiden sind. H. W. NORTON gibt die „wahrscheinlich beste“ Schätzung des Anteils der Spalterbigen bei verschiedenen Züchtungsversuchen.

nicht auf jeden Fall passen, ja nicht immer korrekt sind. Gleichzeitig mit den Korrekturfahnen dieses Abschnittes erreichen mich zwei Beiträge von S. KOLLER (2, 3) im Handbuch der Erbbiologie des Menschen. In ihrem Aufbau entsprechen sie ganz dem oben geschilderten Bedürfnis.

So kann selbst die Erbbiologie, die ihrem innersten Wesen nach eine angewandte Wahrscheinlichkeitslehre darstellt, die moderne statistische Methodik nicht missen. Die übrigen Zweige der Biologie wurzeln nicht in der Wahrscheinlichkeitstheorie. Darum sind sie in erhöhtem Maße auf die Statistik angewiesen. Im nächsten Kapitel werden wir einige Ausschnitte aus dem großen Gebiet der Statistik beleuchten, die in den letzten Jahren für verschiedene biologische Fragen wichtig geworden sind. Wer sich für die mathematische Technik interessiert, muß sich die Mühe machen, das angeführte Schrifttum im einzelnen zu studieren. Ich betrachte es als meine vornehmlichste Aufgabe, die logischen Grundlagen der angewandten Methoden zu klären, da diese dem Biologen unter dem Durcheinander statistischer Anhänge zu fachwissenschaftlichen Arbeiten wohl oft kaum sichtbar werden. Nicht für einen leeren Formalismus, sondern für das innere Verständnis der keineswegs oberflächlichen Probleme der Statistik sollen die nachfolgenden Abschnitte werben!

III. Über den Nutzen statistischer Verfahren für die Biologie.

A. Beispiele aus der Statistik diskreter Merkmale.

1. Erste Darstellung des statistischen Urmaterials.

Vielleicht könnte jemand auf den Gedanken kommen, sich einen ersten Einblick in das Wesen der Statistik dadurch zu verschaffen, daß er nach einem der „Statistischen Jahrbücher“ greift. Dort findet er Zahlenübersichten in mannigfacher Aufgliederung und sonst — nichts. Keine Spur von der Verwendung der Wahrscheinlichkeitslehre wird er entdecken und daraufhin, erneut mißtrauisch geworden, fragen, ob denn wirklich die Theorie der zufälligen Ereignisse für die Statistik so unentbehrlich ist, wenn solche repräsentativen Veröffentlichungen wie die „Statistischen Jahrbücher“ keinen Gebrauch von ihr machen. Die Antwort zu finden fällt nicht schwer. Die Aufgabe der erwähnten Publikationen besteht allein darin, der Öffentlichkeit ein zuverlässiges, auslesefreies Zahlenmaterial in einer übersichtlichen, von jeder Tendenz freien Darstellung zur Verfügung zu stellen. Die Auswertung dieses reichen Schatzes von Ziffern erfolgt an anderen Stellen. Erst dann werden Überlegungen aus der Wahrscheinlichkeitslehre herangezogen.

Verweilen wir noch einen Augenblick auf der ersten Stufe der Statistik, dem Sammeln und Darstellen des Urmaterials. Dazu gehört für die Aufgliederung ein sachliches Verständnis, um Verzerrungen zu vermeiden, die durch unberechtigte Einschnitte hineingebracht werden können. Weiter ist es wichtig, jegliches Vorurteil auszuschalten, um nicht bereits in die der späteren Rechnung zugrunde liegenden Zahlenübersichten, die doch die wahren Verhältnisse ohne jede Überarbeitung wiedergeben sollen, bewußt oder unbewußt etwas von den eigenen Wünschen und Vorstellungen einfließen zu lassen. Die Gefahr ist bei Beschränkung auf Ziffern nicht sehr groß, wächst aber stark an, wenn wegen der angeblichen Anschaulichkeit graphische Darstellungen gewählt werden. Je nach den auf den beiden Koordinatenachsen verwendeten Maßstäben, die ja willkürlich sind, können etwa Schwankungen im zeitlichen Ablauf eines Geschehens als harmlose flache Wellen oder als jähe tiefe Einschnitte wirken. Der optische Eindruck ist bekanntlich sehr stark und haftet fest. Es ist klar, daß auf diese Art leicht falsche Vorstellungen erweckt werden können, die schwer wieder

auszurotten sind*. Wer sich zur Erleichterung des Verständnisses sich dennoch der Schaubilder bedienen will, muß peinlich gewissenhaft vorgehen und die Wahl der graphischen Darstellung bis in die kleinste Kleinigkeit sorgsam überlegen. Unter diesen Voraussetzungen können allerdings, wenn noch zeichnerisches Geschick hinzutritt, Diagramme zustande kommen, die leichter als lange Zahlenkolonnen zu deuten sind und sich vor allem dann empfehlen, wenn ein weiter Kreis von Interessenten angesprochen werden soll. Vorbildlich in dieser Hinsicht sind Zeichnungen, welche E. MEIER und D. D. HSING über den „Zusammenhang zwischen Ernährung und Sterblichkeit der Säuglinge in vier Erhebungsbezirken in den Jahren 1927—1929“ angefertigt haben. Eine solche Leistung ist aber eine Ausnahme. Wenn auch die leichtfertige Behauptung, mit der Statistik lasse sich alles beweisen, nicht nachdrücklich genug zurückgewiesen werden kann, so muß doch bei der Beurteilung graphischer Darstellungen statistischer Zusammenhänge eine vorsichtige, zur Kritik geneigte Einstellung empfohlen werden. Denn mag auch in der Naturwissenschaft der Augenschein die wichtigste Grundlage der Erkenntnis sein, zur Klärung zahlenmäßiger Zusammenhänge leistet er nur sehr mangelhafte Dienste. Wessen Auge möchte einem Quadrat ansehen, daß die Länge der eingezeichneten Diagonalen zur Seite des Quadrates nicht in einem rationalen Verhältnis steht?

Diese Warnungen mögen hier genügen. Wer sich näher über die Fragen orientieren will, die bei der Auszählung, Aufgliederung und ersten Darstellung eines umfangreichen statistischen Materials auftauchen, dem sei der knappe und klare „Leitfaden der Statistik“ von R. MEERWARTH empfohlen, der in seinem ersten Kapitel viele wichtige Hinweise dieser Art enthält.

2. Die Beurteilung der Häufigkeit eines alternativen Merkmals.

Die einfachste, aber gerade in der Biologie wichtige statistische Aufzeichnung betrifft die Beobachtung nur zweier, sich gegenseitig ausschließender Merkmale. Tod oder Überleben, Erkrankung oder Schutz gegen die Infektion, das sind solche Alternativen, welche an einer Anzahl von Versuchstieren, die den gleichen äußeren Bedingungen unterworfen sind, zur Beobachtung

* Dahin gehört auch die übliche Darstellung von Stammbäumen solcher Sippen, in denen Träger von Erbkrankheiten vorkommen. Die wenigen schwarz ausgefüllten Kreise der kranken Familienmitglieder starren uns so dräuend an, daß wir mit einem Blick die Verderbtheit der Sippe zu erfassen vermeinen, ohne darüber noch näher nachzudenken. Freilich besagt das Vorkommen eines einzigen Trägers eines Leidens, das *immer erblich* ist, das Vorhandensein des betreffenden Gen. Die Beweiskraft wird durch wiederholte Krankheitsfälle nicht erhöht. Wenn es sich aber um ein Leiden handelt, wie etwa den angeborenen Klumpfuß, das nicht erblich zu sein braucht und, selbst wenn es in der Sippe erblich ist, sich bei Vorhandensein des angenommenen Gen nur in etwa ein Drittel der Fälle manifestiert [nach K. IDELBERGER: Die Zwillingspathologie des angeborenen Klumpfußes. Beilageheft zur Z. orthop. Chir. 69, insbesondere S. 67 (1939)], so ist es bedenklich, aus der Anzahl der Merkmalsträger in der Sippe auf die „Schwere“ des Leidens zu schließen. Denn *unter genau den gleichen Voraussetzungen* können in einer Sippe, die selten mehr als 20 Köpfe umfaßt, 1, 2, 3 oder 4 Merkmalsträger auftauchen. Das ist genau so zufällig, wie die Anzahl von schwarzen Kugeln, die ich bei, sagen wir, 20 Zügen (mit Zurücklegen) aus einer Urne zu Gesicht bekomme, welche 92 weiße und 8 schwarze Kugeln enthält. Darum erscheint es nach der Wahrscheinlichkeitstheorie nicht gerechtfertigt, ein *nur bedingtes* Erbleiden dann als „schwer“ anzusehen, wenn mindestens 3 Fälle in einer Sippe vorkommen. Diese Grenzziehung ist allzu willkürlich, um von ihr schwerwiegende Entscheidungen abhängig zu machen.

kommen. Die Konstanz des Milieus genügt nicht, um an allen Tieren die gleiche Wirkung zu erzielen. Diese hängt vielmehr wesentlich von einer Reihe von Faktoren ab, die von Tier zu Tier verschieden entwickelt sind, wenn dies auch für den Forscher *vor* dem Versuch nicht erkennbar ist. So kann man annehmen, daß aus der großen Tierpopulation *eine in bezug auf die wesentlichen Komponenten auslesefreie Stichprobe* entnommen wird. Sollten in dieser Hinsicht Zweifel aufkommen, weil eine längjährige Erfahrung dem Forscher — vielleicht unbebewußt — doch gewisse Hinweise auf das spätere Verhalten des einzelnen Tieres geben könnte, so ist eine Sicherung dagegen leicht möglich. Es ist nur nötig, die Tiere des Ausgangskollektivs zu numerieren, etwa durch Ohrmarken, die gleichen Nummern auf Papierröllchen zu schreiben und diese nach gründlicher Mischung aus einem Beutel Stück um Stück zu ziehen. Das Tier, dessen Nummer sich gezeigt hat, wird herausgegriffen und der Prozeß so lange fortgesetzt, bis die genügende Anzahl von Tieren beisammen ist.

Wir wollen uns einmal vorstellen, die Tierpopulation bestehe aus 300 Tieren, die so beschaffen sind, daß genau die Hälfte von ihnen unter den vorgesehenen Versuchsbedingungen sterben würde. Aus diesem Kollektiv greifen wir eine Stichprobe von 30 Tieren heraus, an denen allein der Versuch unternommen wird. Da die Auswahl in bezug auf die Alternative Tod-Überleben auslesefrei erfolgt, ist es denkbar, daß 0—30 Tiere eingehen werden. Es ist leicht, auf Grund der Voraussetzungen die Wahrscheinlichkeit für jede Anzahl von Todesfällen zu berechnen und danach anzugeben, in welchen Spielraum die wirklich beobachtete Zahl in einem bestimmten Prozentsatz aller Versuche (etwa in 68%, 95% oder 99,7%) fallen wird. *Die Heranziehung von Überlegungen aus der Wahrscheinlichkeitstheorie erfolgt ganz zwangsläufig, weil das Stichprobenverfahren das Element des Zufalls in die Versuchsanordnung hineinträgt.*

Leider trifft die Voraussetzung, die wir bisher gemacht haben, nicht zu. *Der wahre Anteil* der dem Tode verfallenden Tiere in der Gesamtpopulation, den wir als bekannt angenommen haben, *entzieht sich grundsätzlich unserer Kenntnis.* Die Schlußkette ist in umgekehrter Richtung zu durchlaufen. Auf Grund des innerhalb der Stichprobe beobachteten Prozentsatzes der verendeten Tiere soll auf den wahren Anteil gleich veranlagter Tiere im Gesamtkollektiv geschlossen werden. Das kann natürlich immer nur eine Schätzung sein. Man muß sich damit begnügen, einen sog. „Mutungsbereich“ anzugeben, in welchen der wahre Anteil mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (etwa von 68%, 95% oder 99,7%) fallen wird. Der beobachtete Anteil in der Stichprobe kann eine Minusvariante eines größeren wahren Anteils, aber auch eine Plusvariante eines kleineren wahren Satzes sein. Diese Überlegung hat R. PRIGGE — unabhängig von früheren, allerdings unzureichenden Versuchen von H. POLL — auf eine einfache und dabei durchaus zuverlässige Formel für die Begrenzung des gewünschten Mutungsbereiches geführt* (2). Um die Anwendung dieser Formel noch zu erleichtern, habe ich ausführliche Tabellen gerechnet (9). Die Brauchbarkeit des Ansatzes ist von dem bekannten Mathematiker B. L. VAN DER WAERDEN in einer tiefeschürfenden Untersuchung bestätigt worden. Ein Verfahren von C. J. CLOPPER und E. S. PEARSON tritt zwar mit dem Anspruch

* Denselben Gedanken äußerst fast gleichzeitig M. S. BARTLETT, doch läßt er ihn zugunsten einer stark gekünstelten Methode sofort wieder zurücktreten.

auf, allein exakt zu sein. Dieser Behauptung bin ich entschieden entgegengetreten (13). Außerdem begnügen sich die englischen Autoren mit einer graphischen Darstellung, die so grob ist, daß kaum die vollen Prozente abgelesen werden können. Ein theoretischer Vorteil ginge, selbst wenn er vorhanden wäre, dadurch wieder verloren. Eine zweite, in bezug auf die zeichnerische Durchführung weit bessere graphische Wiedergabe hat neuerdings S. KOLLER geliefert. Die logischen Bedenken gegen die zugrunde liegenden Formeln bleiben allerdings bestehen. Jedoch sind die praktischen Auswirkungen im allgemeinen nicht sehr erheblich, so daß diese Fluchtlinientafel neben meinen übrigens bedeutend reichhaltigeren Ziffernübersichten benutzt werden kann.

Wir wenden uns jetzt einem Beispiel zu. Einem Versuchsprotokoll von R. PRIGGE (3) entnehmen wir, daß im Staatlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. gegen 1,8 mg (= 12 dl₁₀₀) Diphtherietrockentoxin T 172 je 250 g Körpergewicht am 16. 6. 36 durch eine Dosis von 0,1 ccm des Alaunimpfstoffes J 5 von 24 Tieren 23 geschützt werden konnten. Einen theoretischen Anhalt für die wahre Schutzwirkung besitzen wir nicht. Die beobachtete Mortalität von 1:24 = 4,17% kann durch Zufallseinflüsse zu günstig, aber auch zu ungünstig sein. Die Formel von PRIGGE bzw. meine nach ihr berechneten Tafeln ergeben, daß die wahre Mortalität

| | | |
|--------------------------------------|----------------|------------------|
| mit einer Wahrscheinlichkeit von 68% | zwischen 1,60% | und 10,40% |
| „ „ „ „ | 95% | „ 0,72% „ 20,70% |
| „ „ „ „ | 99% | „ 0,38% „ 32,96% |

anzunehmen ist. Je unanfechtbarer wir unsere Voraussage machen wollen, desto unbestimmter müssen wir uns ausdrücken. Es handelt sich um konjugierte Größen, wie wir sie aus der Atomphysik her kennen. Nicht ohne Interesse ist es auch, zu bemerken, wie stark sich die Mitte des Mutungsbereiches von der beobachteten Mortalität von 1:24 = 4,17% entfernt, ergeben sich doch die drei Bereichszentren 6,00%, 10,71% und 16,67%. Der Mutungsbereich liegt also stark asymmetrisch zum beobachteten Wert, ein Umstand, der in der biologischen Literatur bisher meistens nicht berücksichtigt worden ist.

Es ist hier vorläufig nur davon gesprochen worden, daß der gesuchte wahre Anteil innerhalb eines wohl definierten Mutungsbereiches zu erwarten ist. Naturgemäß kommt nicht jedem Ort dieses Gebietes die gleiche Wahrscheinlichkeit zu. Dafür muß es vielmehr ein bestimmtes Wahrscheinlichkeitsgesetz geben. Die Frage nach ihm ist alt, sie ist allerdings nicht zu allen Zeiten als sinnvoll empfunden worden. Eine ganz eindeutige Antwort darf man nicht verlangen. Ein gewisser Spielraum bleibt, was W. SCHÄFER (2) sehr gut dargelegt hat. Unter einer engeren Voraussetzung habe ich schon früher eine Lösung kurz angegeben, deren Auswirkungen ich neuerdings ausführlich besprochen habe (6, 7, 13). Wenn der beobachtete Anteil nicht nahezu 0% oder 100% beträgt, bestehen zwischen den Verteilungen von SCHÄFER und von mir keine nennenswerten numerischen Unterschiede.

Die Untersuchungen sind mathematisch nicht mehr elementar. Auf Einzelheiten muß darum hier verzichtet werden. Immerhin ist vielleicht der Hinweis angebracht, daß der so überaus wichtige *Rückschluß vom Teil auf das Ganze* an dem Beispiel des Alternativversuches in allen Einzelheiten aufgeklärt werden konnte. Auf Induktion beruhen letzten Endes alle unsere naturwissenschaftlichen Kenntnisse, also auch die biologischen. Die Erfahrung hat tausendfältig gezeigt, daß Rückschlüsse vom Teil auf das Ganze zuverlässig sein können. Dennoch gibt es immer wieder Skeptiker, die an der logischen Berechtigung dieser Schlußweise zweifeln. Ihnen ist das Studium der vorgenannten Arbeiten anzuraten.

In umfassenderem Rahmen hat sich H. REICHENBACH mit dem Problem der Induktion auseinandergesetzt. Zu seiner Bewältigung entwickelt er eine besondere Wahrscheinlichkeitslogik. Der Biologe, der sich über die Zuverlässigkeit der Induktion ein eigenes Urteil bilden will, wird den Ausführungen REICHENBACHs mit Spannung folgen. Er wird sich dabei klar werden, daß die Wahrscheinlichkeitslehre für ihn mehr ist als ein nebensächliches Hilfsmittel, das vielleicht die Lösung einiger spezieller Aufgaben erleichtert. Von dieser Theorie leitet vielmehr eines der wichtigsten Schlußverfahren, die Induktion, ihre letzte Berechtigung her. Allein aus diesem Grunde verdient die Wahrscheinlichkeitslehre die Beachtung der Biologen.

3. Das Differenzenproblem.

Doch wollen wir uns hier wieder der Praxis zuwenden. Das nächsthöhere Problem, welches sich unmittelbar darbietet, ist der Vergleich zweier alternativer Versuche von der früher geschilderten Art. Um etwa den Wirkungsgrad eines von einer Firma neu hergestellten Impfstoffes gegen Diphtherie zu bestimmen, wird im Staatlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. gleichzeitig ein Versuch mit dem dort aufbewahrten Standardimpfstoff und mit dem neuen Präparat in einer schätzungsweise gleich wirksamen Verdünnung, die rund die Hälfte der Tiere schützen soll, an je etwa 125 Tieren vorgenommen. Der beobachtete Anteil der geschützten Tiere unterliegt in beiden Gruppen trotz der amtlich vorgeschriebenen (RdErl. d. RuPrMdI. v. 13. 12. 35 — IV C 2939/35) erheblichen Anzahl der verwendeten Tiere zufälligen Einflüssen. Das gleiche gilt natürlich in erhöhtem Maße von der Differenz dieser beiden Anteile. Um zu beurteilen, ob die Differenz systematischen oder zufälligen Charakters ist, hat man sie bisher in der Regel mit ihrem mittleren Fehler verglichen, oder besser gesagt, vergleichen wollen. Denn alle die vorgeschlagenen Verfahren, diesen mittleren Fehler zu bestimmen, sind nicht einwandfrei gewesen. Im Jahre 1933 gelang es mir, das Problem als Spezialfall eines weit umfassenderen Kreises von Aufgaben streng zu lösen, ohne überhaupt die fragliche Differenz und ihren mittleren Fehler zu berechnen. Ein systematischer Unterschied liegt dann vor, wenn eine gewisse, aus den Beobachtungsdaten leicht zu bestimmende Größe T absolut genommen größer als 3 ausfällt. Bleibt sie dagegen ihrem absoluten Betrag nach unter 3, so muß mit der Möglichkeit einer nur zufälligen Differenz gerechnet werden. Wer sich für die mathematische Seite dieser wichtigen Frage interessiert, den bitte ich, meine Untersuchungen (3, 4, 5, 11) einzusehen.

Für Nichtmathematiker ist mein der Wahrscheinlichkeitslehre entnommener Ansatz leider nur schwer verständlich. Es ist darum wichtig, daß es mir in der neuesten Publikation gelungen ist, ausgehend von meinem ohne Zweifel exakten T -Verfahren, den einzig richtigen Wert für den mittleren Fehler σ_d einer Differenz d zweier beobachteter Häufigkeiten zu finden. Ich möchte betonen, daß es sich dabei nur um eine Umdeutung des völlig unverändert gültigen T -Schemas handelt. Die frühere Forderung $|T| > 3$ lautet in der neuen Auffassung $|d| > 3\sigma_d$. Diese Form ist vertrauter. Man kennt sie, man hat sie seit langem benutzt, nur leider mit irrigen Werten für den mittleren Fehler σ_d . Die Berechnung der richtigen Größe σ_d ist leicht. Aber selbst die einfachste numerische Arbeit wirkt oft abschreckend. Der neueste Versuch, dem Problem auf graphischem Wege beizukommen, ist von S. KOLLER (1) unternommen worden. Er ist unbefriedigend

und gründet sich noch nicht auf meine Formel. Bei der besonderen Wichtigkeit des Differenzenproblems für die biologische Praxis habe ich mich entschlossen, dieser Arbeit eine graphische Darstellung beizugeben, die nur ganz geringe, mit dem Rechenschieber ausführbare Hilfsrechnungen benötigt. Die Besprechung dieses Diagramms, das eine fast immer ausreichend sichere Beurteilung der Differenz zweier beobachteter Häufigkeiten gestattet, ohne daß dazu irgendwelche mathematischen Kenntnisse notwendig sind, wird im nächsten Abschnitt erfolgen.

Vorher sind noch einige grundsätzliche Bemerkungen am Platze, welche die Berechtigung unserer Arbeitsrichtung betreffen. Wir haben betont, daß durch die Stichprobenerhebung das Element des Zufalls in die Versuchsanordnung hineingetragen wird, womit die Heranziehung der Wahrscheinlichkeitslehre notwendig wird. Nun wird man aber das zu prüfende statistische Material nicht immer als Stichprobe bezeichnen können. Es kommen innerhalb begrenzter Räume auch umfassende Erhebungen vor. Trotzdem werden wir an den aus der Wahrscheinlichkeitstheorie entnommenen Methoden der Beurteilung festhalten. Es kommen dann Einwände. Die Wahrscheinlichkeitslehre habe es mit rein zufälligen Ereignissen zu tun, die Vorgänge dagegen, die zum Gegenstand einer statistischen Untersuchung gemacht werden, könnten bei genügender Geduld im Prinzip kausal aufgeklärt werden. Denken wir etwa an eine Statistik der Diphtherieerkrankungen in einem bestimmten Gebiet während eines bestimmten Zeitraums. Der einzelne Krankheitsfall läßt sich gelegentlich in seiner Entstehung genau klären. So lebte im Sommer 1939 ein mir bekanntes 10jähriges Mädchen eine Weile bei Verwandten auf dem Land. Dort spielte es mit einem Gärtnerskind, von dem man bis dahin nicht wußte, daß es im Rachen Diphtheriebacillen beherberge. Es erfolgte eine schwere Infektion. War das nun Zufall? Wenige Wochen vorher konnte niemand ahnen, daß die Lebensbahnen der beiden Kinder sich treffen (*zusammenfallen!*) würden. In diesem Sinne war die Begegnung *volkstümlich gesprochen zufällig*. Doch läßt sich der Vorgang ein Stück weit kausal zurück verfolgen. Der Vater des Kindes wurde plötzlich von auswärts nach Berlin versetzt. Dort fand sich nicht gleich eine Wohnung. So ging die Mutter mit der Tochter aufs Land zu den Verwandten. Das sind nur ein paar Ursachen für die schließlich erfolgte Infektion. In Wirklichkeit haben gewiß erheblich mehr Umstände mitgespielt. Der Schritt, unendlich viele Ursachen anzunehmen und das Ereignis *nach unserer Definition als zufällig* anzusehen, ist kleiner, als er vielleicht scheinen mag. Für den Einzelfall wird damit nichts gewonnen. Für die Betrachtung einer größeren Kinderschar unter gleichen Bedingungen ergeben sich aber neue Gesichtspunkte. Die Diphtherieerkrankungen verteilen sich nämlich offenbar zufällig.

Ein durch die Größe des Materials sehr eindrucksvolles Beispiel dafür findet sich bei T. WOHLFEIL. Er gibt die Erkrankungen an Diphtherie in Breslau innerhalb eines anderthalbjährigen Zeitraums unter den geimpften Kindern getrennt nach Geschlechtern.

Bezogen auf 10000 erkrankten 5,18 Mädchen mehr als Knaben. Der mittlere Fehler für diese Differenz ist aber nach meiner Formel $\sigma_u = 5,80$, wieder auf 10000 bezogen. Die beobachtete

Tabelle 2.

| | Erkrankt | | Nicht erkrankt | Insgesamt |
|-------------|----------|-----------|----------------|-----------|
| | absolut | auf 10000 | | |
| Knaben . . | 388 | 79,11 | 48659 | 49047 |
| Mädchen . . | 398 | 84,29 | 46819 | 47217 |

Differenz erreicht also nicht einmal den einfachen mittleren Fehler, ist somit als zufällig anzusehen. Die Diphtherie holt sich ihre Opfer ohne Rücksicht auf das Geschlecht der Kinder. Unter den unendlich vielen Ursachen, die für das Zustandekommen der Infektion im Einzelfall verantwortlich sind, spielt das Geschlecht keine entscheidende Rolle. Das ist der Grund dafür, daß WOHLFEIL im allgemeinen sein Material nicht nach Knaben und Mädchen aufgeteilt hat. Wir geben jetzt diese Unterscheidung ebenfalls auf und betrachten

Tabelle 3.

| | Erkrankt | | Nicht erkrankt | Insgesamt |
|-----------------|----------|-----------|-------------------|-----------|
| | absolut | auf 10000 | | |
| Geimpft | 729 | 77,61 | 93203 | 93932 |
| Nichtgeimpft . | 504 | 327,78 | 14872 | 15376 |

die Erkrankungen der geimpften und nichtgeimpften Kinder während der gleichen anderthalb Jahre in Breslau. Unterschiede in den Ziffern beim Vergleich mit dem vorangehenden Beispiel er-

klären sich durch eine etwas abgeänderte Begrenzung des beobachteten räumlichen Bezirkes.

Die Differenz der Morbiditäten beträgt $d = 250,17$ auf 10000. Der mittlere Fehler dieser Differenz erreicht aber nur die Größe von 9,19 auf 10000. Der beobachtete Unterschied beträgt also das 27,23fache seines mittleren Fehlers. Die Annahme, die Erkrankungen erfolgten ohne Rücksicht auf die Impfung, ist danach unter allen Umständen falsch. Die Impfung hat das freie Spiel des Zufalls durchbrochen. Wohl sind auch jetzt noch zahlreiche Ursachen vorhanden (idealisiert: unendlich viele), die am Zustandekommen der einzelnen Infektionen beteiligt sind. Übertugend ist aber unter allen denkbaren Komponenten der Umstand, ob eine Impfung stattgefunden hat oder nicht. In gesetzmäßiger Weise vermag eine solche Impfung die Morbidität hinunterzudrücken.

Das erste Beispiel hat uns gelehrt, daß unter gleichen Bedingungen die Diphtherie wahllos ihre Opfer greift. Es ist also begründet, wenn wir auch bei Zusammenfassung geimpfter und nichtgeimpfter Kinder zunächst fragen, ob diese Erscheinung erhalten bleibt. Das ist nicht der Fall. Die Seuche holt sich jetzt ihre Beute hauptsächlich unter den Nichtgeimpften. Die Impfung verleiht den Kindern einen starken Schutz gegen die unerwartet drohenden Gefahren einer Ansteckung.

Hier soll aber nicht dieses für die Volksgesundheit so umgemein wichtige Ergebnis im Vordergrund stehen, sondern die Methode, mit der es gesichert worden ist. Der Erwartungswert und der mittlere Fehler der Differenz sind unter der Annahme abgeleitet, daß alle mit den beobachteten Randsummen (im ersten Beispiel: der Knaben und Mädchen bzw. der Erkrankten und Nichterkrankten) verträglichen Anordnungen nichtnegativer ganzer Zahlen innerhalb der $2 \times 2 =$ Tafel denkbar sind. Daraus läßt sich der Erwartungswert der Differenz berechnen, für den man Null findet. Ebenso kann der mittlere Fehler bestimmt werden, wenn es bisher auch noch niemals ganz korrekt geschehen ist. Herrschte allein der Zufall, so darf man nicht erwarten, eine Zifferngruppierung in einem Einzelfall wie der Breslauer Statistik anzutreffen, die unter 1000 Fällen kaum dreimal vorkommt oder gar noch weit seltener ist. Beobachten wir aber nun wirklich eine so ausgefallene Anordnung, so schließen wir umgekehrt, daß sie nicht ein Werk des Zufalls sein kann.

Bei dem Vorgang handelt es sich um einen *Vergleich mit einer Standardanordnung*. Die Immunbiologie ist ja reich an solchen Vergleichen mit Standardpräparaten. Es kommt dabei weniger auf die Wahl des Standards an, als darauf, daß er unveränderlich ist und allgemein benutzt wird. Ich habe zur Beurteilung von Kontingenztafeln planmäßig die für rechteckige Tabellen schon lange bekannte Anordnung als Standard herangezogen, die sich bei einem reinen Spiel des Zufalls ergibt. Der eine oder andere mag sich daran stoßen, weil dieses Wirken eines geheimnisvollen Zufalls nur in der Einbildung stattfindet. Unsere Wahl der Standardanordnung hat aber den entschiedenen Vorteil für sich, daß jede Art von systematischen Einflüssen eine Abweichung vom Standard hervorrufen muß. Für diesen Zweck ist die getroffene Festsetzung die denkbar beste. Überdies kann man bei praktischen Anwendungen oft auch Beispiele finden, welche nur eine geringfügige Abweichung vom Standard zeigen, wie etwa die Verteilung der Diphtherieerkrankungen auf Knaben und Mädchen. Mag der Determinist auch prinzipiell alles auf Ursachen zurückführen wollen, so laufen doch viele Erscheinungen zumindestens so ab, „als ob“ sie fast ausschließlich vom Zufall gelenkt würden. Warum sollte man sich da nicht des großen Vorteils bedienen, den die Heranziehung der Lehre von den zufälligen Ereignissen gewährt?

4. Seine Lösung mit Hilfe des beigegebenen Diagramms.

Es bleibt uns noch übrig, die Benutzung des Diagramms zur Beurteilung der Differenz zweier beobachteter Häufigkeiten zu erklären. Wir knüpfen an ein Beispiel an. Ein zum Schutz gegen Diphtherie bestimmter Impfstoff A 10 ist im Staatlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. in der Verdünnung 1:50 mit dem dort aufbewahrten Standardimpfstoff verglichen worden. Der umrahmte Teil der folgenden Aufstellung enthält die unmittelbaren Beobachtungen.

Tabelle 4.

| Geimpft mit dem | Geschützt | Nicht geschützt | Zeilensummen | Anteile | Minimum davon gleich |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|---------------------|----------------------|
| Standardimpfstoff . . . | $\alpha_{11} = 81$ | $\alpha_{12} = 42$ | $a_1 = 123$ | $a_1 : N = 50,83\%$ | $y = 49,17\%$ |
| Impfstoff A 10 1:50 | $\alpha_{21} = 49$ | $\alpha_{22} = 70$ | $a_2 = 119$ | $a_2 : N = 49,17\%$ | |
| Kolonnen- summen . . . | $A_1 = 130$ | $A_2 = 112$ | $N = 242$ | | |
| Anteile | $A_1 : N = 53,72\%$ | $A_2 : N = 46,28\%$ | | | |
| Minimum davon | | $x = 46,28\%$ | | | |

Rechts sind die Zeilensummen, unten die Kolonnensummen gebildet worden. Wir dividieren sie durch die Anzahl N aller Tiere und drücken sie so als Anteile von N aus. Diese Operation kann mit dem Rechenschieber vorgenommen werden. Den kleineren der horizontalen Anteile nennen wir x , den kleineren der vertikalen Anteile y .

Durch den Standardimpfstoff werden $81 : 123 = 65,85\%$ der Tiere geschützt
 „ „ Impfstoff A 10 „ $49 : 119 = 41,18\%$ „ „ „

Die Differenz beträgt $d = +24,67\%$.

Um sie beurteilen zu können, müssen wir sie mit ihrem mittleren Fehler σ_d vergleichen.

Für diese Größe habe ich die Formel

$$\sigma_d = \sqrt{\frac{1}{N-1} \cdot \frac{A_1 A_2}{a_1 a_2}}$$

angegeben. Mit den oben eingeführten Bezeichnungen x und y können wir schreiben:

$$\sqrt{N-1} \cdot \sigma_d = z = \sqrt{\frac{x(1-x)}{y(1-y)}}.$$

In dem Diagramm ist x auf der waagrechten, y auf der senkrechten Achse abgetragen, und zwar beide Größen in logarithmischen Maßstab. Innerhalb des Quadrates sind für zweckmäßig abgestufte Werte von z die Kurven $z = \text{konst.}$ gezeichnet worden. Zu ihrem größten Teil verlaufen sie bei der gewählten Darstellung praktisch geradlinig.

Den mittleren Fehler σ_d finden wir auf folgende Weise. Im Diagramm suchen wir den Punkt (x, y) auf und schätzen, welche Kurve $z = \text{konst.}$ durch diesen Punkt laufen wird. Im Beispiel ist $x = 46,28\%$, $y = 49,17\%$. Der Punkt (x, y) liegt in der äußersten rechten oberen Ecke etwa in der Mitte der Kurven $z = 0,99$ und $z = 1,00$, so daß wir $z = 0,995$ annehmen. Aus z ermitteln wir den Fehler σ_d selbst durch die Beziehung

$$\sigma_d = \frac{100}{\sqrt{N-1}} \cdot z = f \cdot z.$$

Um jede Rechnung zu ersparen, ist der Faktor f tabuliert worden. Die notwendigen Erläuterungen finden sich unmittelbar unter der Tabelle. Für $N-1 = 241$ entnehmen wir $f = 6,45$. Also ist $\sigma_d = 6,45 \times 0,995 = 6,42\%$. Die beobachtete Differenz d beträgt, wie wir berechnet haben, $d = +24,67\%$. Somit wird $T = d : \sigma_d = +3,84$. Da $T > 3$ ist, hat der Standardimpfstoff für signifikant wirksamer zu gelten als der Impfstoff A 10 in der Verdünnung 1:50.

Tabelle 5. Tafel für den Faktor $f = 100 : \sqrt{N-1}$.

| $N-1$ | + 00 | + 10 | + 20 | + 30 | + 40 | + 50 | + 60 | + 70 | + 80 | + 90 |
|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 100 | 10,00 | 9,53 | 9,13 | 8,77 | 8,45 | 8,17 | 7,91 | 7,67 | 7,45 | 7,25 |
| 200 | 7,07 | 6,90 | 6,74 | 6,59 | 6,46 | 6,33 | 6,20 | 6,09 | 5,98 | 5,87 |
| 300 | 5,78 | 5,68 | 5,59 | 5,50 | 5,42 | 5,35 | 5,27 | 5,20 | 5,13 | 5,06 |
| 400 | 5,00 | 4,94 | 4,88 | 4,82 | 4,77 | 4,71 | 4,66 | 4,61 | 4,56 | 4,52 |
| 500 | 4,47 | 4,43 | 4,39 | 4,34 | 4,30 | 4,26 | 4,23 | 4,19 | 4,15 | 4,12 |
| 600 | 4,08 | 4,05 | 4,02 | 3,98 | 3,95 | 3,92 | 3,89 | 3,86 | 3,83 | 3,81 |
| 700 | 3,78 | 3,75 | 3,73 | 3,70 | 3,68 | 3,65 | 3,63 | 3,60 | 3,58 | 3,56 |
| 800 | 3,54 | 3,51 | 3,49 | 3,47 | 3,45 | 3,43 | 3,41 | 3,39 | 3,37 | 3,35 |
| 900 | 3,33 | 3,31 | 3,30 | 3,28 | 3,26 | 3,24 | 3,23 | 3,21 | 3,19 | 3,18 |
| 1000 | 3,16 | | | | | | | | | |

| $N-1$ | + 000 | + 100 | + 200 | + 300 | + 400 | + 500 | + 600 | + 700 | + 800 | + 900 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1000 | 3,16 | 3,02 | 2,89 | 2,77 | 2,67 | 2,58 | 2,50 | 2,43 | 2,36 | 2,29 |
| 2000 | 2,24 | 2,18 | 2,13 | 2,09 | 2,04 | 2,00 | 1,96 | 1,92 | 1,89 | 1,86 |
| 3000 | 1,83 | 1,80 | 1,77 | 1,74 | 1,72 | 1,69 | 1,67 | 1,64 | 1,62 | 1,60 |
| 4000 | 1,58 | 1,56 | 1,54 | 1,53 | 1,51 | 1,49 | 1,47 | 1,46 | 1,44 | 1,43 |
| 5000 | 1,41 | 1,40 | 1,39 | 1,37 | 1,36 | 1,35 | 1,34 | 1,32 | 1,31 | 1,30 |
| 6000 | 1,29 | 1,28 | 1,27 | 1,26 | 1,25 | 1,24 | 1,23 | 1,22 | 1,21 | 1,20 |
| 7000 | 1,20 | 1,19 | 1,18 | 1,17 | 1,16 | 1,15 | 1,15 | 1,14 | 1,13 | 1,13 |
| 8000 | 1,12 | 1,11 | 1,10 | 1,10 | 1,09 | 1,08 | 1,08 | 1,07 | 1,07 | 1,06 |
| 9000 | 1,05 | 1,05 | 1,04 | 1,04 | 1,03 | 1,03 | 1,02 | 1,02 | 1,01 | 1,01 |
| 10000 | 1,00 | | | | | | | | | |

Es ist $\sigma_d = f \cdot z$, wobei die Größe z aus dem Diagramm abzulesen ist.

Additional material from *Ergebnisse der Hygiene Bakteriologie Immunitätsforschung
und experimentellen Therapie*,

ISBN 978-3-662-32198-0, is available at <http://extras.springer.com>



Erläuterung zur Tabelle.

Unmittelbar tabuliert ist der wichtigste Bereich $100 < N-1 < 10000$. Ist also z. B. $N-1 = 241$, so entnehmen wir direkt $f = 6,45$. Die Tabelle kann aber auch für beliebige andere Werte von $N-1$ gebraucht werden. Wenn $N-1 < 100$ ist, so setzen wir

$$\sqrt{N-1} = \frac{1}{10} \sqrt{100(N-1)}$$

gehen mit $100(N-1)$ als Argument in die Tabelle ein und lesen den 10fachen Tabellenwert ab. So ist etwa für $N-1 = 74$ das Argument 7400 zu benutzen. In der Tabelle steht 1,16, das 10fache davon ist $f = 11,6$.

Ist dagegen $10000 < N-1 < 1000000$, so schreiben wir

$$\sqrt{N-1} = 10 \sqrt{\frac{N-1}{100}}$$

gehen mit $\frac{N-1}{100}$ als Argument in die Tabelle ein und lesen den 10. Teil des Tabellenwertes ab. So erhalten wir für $N-1 = 109307$ aus der Tabelle für 1093,07 die Größe 3,03, der 10. Teil davon ist $f = 0,303$.

Für den Bereich von 1—100 Millionen, der in Frage kommt, wenn die Reichsbevölkerung auf zwei Merkmale hin betrachtet wird, verfahren wir entsprechend:

$$\sqrt{N-1} = 100 \sqrt{\frac{N-1}{10\,000}}$$

Ist z. B. $N-1 = 79800000$, so benutzen wir 7980 als Argument, finden aus der Tabelle 1,12, der 100. Teil davon ist $f = 0,0112$.

In abgekürzter Form wollen wir noch ein zweites Beispiel bringen, in dem x und y kleine Werte annehmen. Die schon erwähnte Verteilung der Diphtherieerkrankungen auf die geimpften und nichtgeimpften Kinder in Breslau mag dazu dienen.

Tabelle 6.

| | Erkrankt | Nicht erkrankt | Zellen- summen | Anteile | Minimum davon gleich |
|-------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|----------------------|-------------------------|
| Geimpft . . | $\alpha_{11} = 729$ | $\alpha_{12} = 93\,203$ | $a_1 = 93\,932$ | $a_1 : N = 85,933\%$ | $y = 14,067\%$ |
| Nicht- geimpft . . | $\alpha_{21} = 504$ | $\alpha_{22} = 14\,872$ | $a_2 = 15\,376$ | $a_2 : N = 14,067\%$ | |
| Kolonnen- summen . . | $A_1 = 1233$ | $A_2 = 108\,075$ | $N = 109\,308$ | | |
| Anteile . . | $A_1 : N = 1,128\%$ | $A_2 : N = 98,872\%$ | | | |
| Minimum davon . . | $x = 1,128\%$ | | | | |

Von den Geimpften erkranken $729 : 93932 = 0,7761\%$,

Von den Nichtgeimpften erkranken $504 : 15376 = 3,2778\%$

Die Differenz beträgt $d = -2,5017\%$.

Im Diagramm suchen wir den Punkt ($x = 1,128\%$, $y = 14,067\%$). Er liegt zwischen $z = 0,30$ und $z = 0,35$, nahe an der ersten Kurve. Eine Schätzung liefert $z = 0,305$. Aus der f -Tabelle entnehmen wir, wie in ihrer Erläuterung näher ausgeführt wird, $f = 0,303$. Also erhalten wir $\sigma_d = f \cdot z = 0,303 \times 0,305 = 0,09242$. Mit der bereits berechneten Differenz $d = -2,5017\%$ finden wir somit $T = d : \sigma_d = -27,07$. Da $|T| > 3$ ist, ist die Morbidität der Geimpften signifikant kleiner als die der Nichtgeimpften. Das im vorigen Abschnitt mitgeteilte, auf strenger Rechnung beruhende Ergebnis lautete $T = -27,23$. Für die Beurteilung ist die Abweichung von nur 0,6% gleichgültig. Wir haben $\sigma_d = 0,0924\%$

gefunden, die Rechnung liefert 0,0919%. Derartige Unterschiede müssen bei graphischen Methoden in Kauf genommen werden. Übrigens verschwinden sie mehr und mehr, wenn x und y zunehmen. Im ersten Beispiel hat das Verfahren einen T -Wert geliefert, der mit der streng berechneten Ziffer genau übereinstimmt. Das zweite Beispiel ist wegen $x = 1,128\%$ außerordentlich ungünstig. In anbetracht dieses Umstandes ist die Abweichung von 0,6% durchaus erträglich.

Abschließend möchte ich hervorheben, daß die im 3. und 4. Abschnitt geschilderte Methode den Umfang der beiden zu vergleichenden Reihen als fest gegeben ansieht. Man kann sich aber auch die Frage vorlegen, wie stark sich die Differenz d der beiden Häufigkeiten ändern wird, wenn beide Untersuchungsreihen beliebig fortgesetzt werden. Gesucht wird dann der Mutungsbereich der „wahren Differenz“, genau wie PRIGGE den Mutungsbereich für das wahre prozentuale Auftreten eines einzelnen alternativen Merkmals bestimmt hat. Diese Verallgemeinerung habe ich neuerdings vorgenommen (16). Die wahren Anteile x_1 und x_2 , die *gleichzeitig* erwartet werden können, liegen in der (x_1, x_2) -Ebene im Innern eines leicht zu konstruierenden Gebietes, des *Mutungsovals*. Auf seinem Rande lassen sich zwei Punkte auffinden, für welche die Differenz $d = x_1 - x_2$ der wahren Anteile extreme Werte annimmt. Damit sind die gesuchten Mutungsgrenzen für diese Differenz bestimmt.

5. Wertbestimmung biologisch wirksamer Substanzen.

Neben der am häufigsten vorkommenden gleichzeitigen Betrachtung zweier alternativer Versuche spielt in der Immunbiologie und in der Pharmakologie die Beurteilung einer größeren Zahl derartiger Experimente eine erhebliche Rolle, wenn es gilt, den Wert biologisch wirksamer Substanzen zu messen. Es werden zu diesem Zweck Versuche meist etwa gleichen Umfangs an Tieren aus derselben Population mit verschiedenen Dosen des zur prüfenden Präparates angesetzt, bei denen jeweils die Anzahl der reagierenden Tiere gezählt wird. Diese Ziffer ist bei jedem Versuch stark vom Zufall abhängig, zumal die Zahl der Versuchstiere in der Regel nicht groß sein wird. Die Wirkung der Dosis vermögen wir darum nicht scharf zu bestimmen, es läßt sich nur ein Bereich angeben, in den die wahre Wirkung mit einer bestimmten Chance fallen wird, wie wir das in Abschnitt 2 geschildert haben. Denken wir uns auf der waagrechten Achse die Dosis, auf der senkrechten Achse den Prozentsatz der reagierenden Tiere abgetragen, so erhalten wir zu jeder benutzten Dosis einen senkrechten Strich im Diagramm, welcher dem Mutungsbereich der Wirkung entspricht. Eine durch diese Striche gelegte, möglichst glatte Kurve würde uns das Gesetz der biologischen Wirksamkeit der fraglichen Substanz genähert wiedergeben. Das Verfahren wäre reichlich willkürlich, wenn wir über das Wirkungsgesetz nicht gewisse theoretische Kenntnisse besäßen, die sich im Vergleich mit der Erfahrung immer wieder bewährt haben. Diese laufen darauf hinaus, daß wir es durch eine besondere Wahl der Maßstäbe auf beiden Achsen erreichen können, die wahre Wirkungskurve zu einer geraden Linie zu machen. Es leuchtet ein, wie wichtig dieser Schritt für die Praxis sein muß. R. PRIGGE und W. SCHÄFER haben in den beiden ersten Abschnitten ihrer Arbeit „Methoden der Wertbemessung biologisch wirksamer Substanzen“ geschildert, welche Forscher zu diesem bedeutsamen Erfolge beigetragen haben.

Ohne hier auf die mathematischen Grundlagen der Maßstabsänderungen einzugehen, soll doch erwähnt werden, daß bei Benutzung des eigens zu diesem Zweck von der Firma Schleicher & Schüll in Düren (Rheinland) herausgebrachten logarithmischen Wahrscheinlichkeitspapier Nr. 297 $\frac{1}{2}$ A 3 die wahre Wirkungskurve zu einer geraden Linie ausgereckt wird. Dabei ist der logarithmische Maßstab für die Dosen zu verwenden.

Die genaue Bestimmung der Wirkungsgeraden eines Standardpräparates geht in folgender Weise vor sich. Mit verschiedenen Dosen werden jeweils mindestens 25 Tiere behandelt und der Prozentsatz derjenigen, die positiv reagieren, wird ausgezählt. Zu diesen Anteilen gehören Mutungsbereiche, die sich im Diagramm als senkrechte Strecken abbilden. Es wird eine Gerade so gezogen, daß sie möglichst alle diese Strecken, und zwar, wenn es geht, möglichst zentral schneidet, oder wenigstens nicht weit von ihnen vorbeiführt. Diese „Konstruktion nach Augenmaß“ kann auch durch eine objektive Rechnung ersetzt werden, die aber umständlicher ist und in der Regel kaum bessere Ergebnisse liefert. Die Methode ist erst allmählich zur Vollkommenheit entwickelt worden durch Arbeiten von W. LODE, R. PRIGGE (3), H. VON SCHELLING (8) und die schon genannte Untersuchung von R. PRIGGE und W. SCHÄFER, mit der wohl ein Abschluß erreicht ist.

Soll nun eine Substanz mit den Standardpräparat verglichen werden, so reicht es aus, mit zwei Dosen Versuche anzustellen. Im Diagramm erhalten wir dadurch zwei Strecken. Wir ziehen nun parallel zur Wirkungsgeraden des Standard eine gerade Linie so, daß sie möglichst nahe bei den beobachteten Anteilen die beiden für die zu prüfende Substanz erhaltenen Strecken schneidet. Damit haben wir die Wirkungsgerade für das neue Präparat gefunden. Das Verhältnis der Wirksamkeit beider Substanzen läßt sich aus den Schnittpunkten beider Wirkungsgeraden mit der Dosenachse unmittelbar ablesen. Bei der laufenden Kontrolle von Präparaten sind Vereinfachungen möglich. Die Wirkungsgerade des Standards wird durch nur zwei Punkte festgelegt. Es genügt ferner, mit der zu prüfenden Substanz einen einzigen Versuch zu machen, der einen Punkt der gesuchten Wirkungsgeraden liefert. Da diese der Standardgeraden parallel verlaufen muß, ist ihre Richtung ebenfalls gegeben, sie ist also eindeutig bestimmt. Dieses abgekürzte Verfahren, bekannt unter dem Namen „Drei-Punkt-Methode“, wird in der Praxis viel verwendet, wofür zwei Untersuchungen von G. ISTRATI, L. KICKSCH und R. PRIGGE sowie von R. PRIGGE (5) über aktive Tetanusimmunität angeführt seien. Die Erfolge, die in der Immunbiologie in den letzten fünf Jahren erzielt werden konnten, beruhen zu einem wesentlichen Teil auf dem von R. PRIGGE (1) formulierten „allgemeinen Standardprinzip“. Mit diesem Ausdruck bezeichnet man die *bei jeder einzelnen Wertbemessung zur Ausschaltung von unvermeidlichen Schwankungen der Versuchsbedingungen durchgeführte Eichung* der Testgifte, der Testkulturen, des Tiermaterials usw. Die Methode findet immer weitere Verbreitung und dient dazu, das „spezielle Standardprinzip“, das mit oft nur vermeintlich stabilen Meßpräparaten arbeitet, wenn es notwendig ist, zu ersetzen. So hat kürzlich W. SCHÄFER (ined.) einen Vorschlag ausgearbeitet, die Prüfung von Salvarsan-Präparaten in Zukunft auf das allgemeine Standardprinzip zu gründen.

Wenn auch das Drei-Punkt-Verfahren den Umfang des benötigten Tiermaterials einschränkt, so bleibt dieser doch immer noch erheblich. Vielfach werden die Einzelversuche nur mit 5 oder 6 Tieren unternommen. Die Bildung

von Mutungsbereichen hat dann keinen Zweck, weil sie wegen ihrer Größe nichts mehr besagen. Von KÄRBER stammt eine Formel, die es gestattet, aus solchen Experimenten zu entnehmen, für welche Dosis gerade 50% der Tiere reagieren würden. Für die Brauchbarkeit dieses Ausdruckes hat sich neuerdings B. L. VAN DER WAERDEN eingesetzt, es dürften ihm aber trotzdem Grenzen gezogen sein.

Das Extrem wird erreicht, wenn man für jede Dosis einer Messungsreihe nur *ein* Tier heranzieht. Es ist sehr wichtig, daß sich auch unter diesen Bedingungen noch Schlüsse ziehen lassen, allerdings nur unter einer Voraussetzung: man muß aus Vorversuchen die Steilheit der wahren Wirkungsgeraden mindestens annähernd ermittelt haben. Diese *zusätzliche* Kenntnis macht es möglich, aus der kleinsten Dosis, bei der ein Tier reagiert, und der größten Dosis, bei der ein Tier nicht reagiert, *absolute* Schranken für diejenige Dosis aufzustellen, bei der 50% der Tiere reagieren würden. Dies beachtliche Schlußweise ist von R. PRIGGE und O. HARTOCH eingeführt und von W. SCHÄFER (1) weiter entwickelt worden. Die Überlegung ist ganz elementar, das Ergebnis wirkt verblüffend. Es ist aber an die erwähnte zusätzliche Kenntnis geknüpft, die sich gelegentlich als trügerisch erweisen kann. So sind Fehlschlüsse denkbar. Die Erfahrung hat aber gelehrt, daß eine sorgfältige Analyse der gefundenen Schranken zeigt, ob Verdacht besteht, man habe die Steilheit der Wirkungsgeraden falsch eingeschätzt. Auf diesen Fall stießen HELMERT, KICKSCH, PRIGGE und WAGNER-JAUREGG (ined.) bei der Untersuchung des SHIGA-KRUSE-Endotoxins. Dagegen erwies sich PRIGGE und HARTOCH und PRIGGE (4) die Methode sehr brauchbar bei Messung von Diphtherieantitoxin. Ist es also nicht ratsam, das Verfahren rein schematisch ohne nähere Prüfung der besonderen Umstände anzuwenden, so kann es dennoch je nach Lage des Falles bei Aufwendung bescheidenster Mittel wichtige Aussagen liefern.

6. Beurteilung dreieckiger Kontingenztafeln.

Eine andere Art der Zusammenfassung einer Reihe von alternativen Versuchen hat sich mir (11) bei der wichtigen Aufgabe als notwendig erwiesen, die Bestimmtheit eines neuen diagnostischen Verfahrens zu beurteilen. Ich schlage vor, die gleichen Fälle unabhängig von k Beobachtern prüfen zu lassen und dann zu untersuchen, ob alle diese Beobachter öfters, als es rein zufällig zu erwarten wäre, zu dem gleichen Urteil kommen. Eine andere Verallgemeinerung unserer bisherigen Betrachtungen habe ich in der gleichen Arbeit dadurch vorgenommen, daß ich statt der 2×2 -Tafel des Differenzenproblems Kontingenztafeln vom Typ $n \times n$ oder auch $m \times n$ zu beurteilen suche. Auf solche Tabellen stößt man immer dann, wenn ein Merkmal in mehr als zwei Ausprägungen auftritt, wie es etwa bei den Blutgruppen der Fall ist. Solche Tabellen sind daher auch schon von anderer Seite geprüft worden, wenn die Methoden auch von der meinen abweichen.

Erstmalig dagegen dürfte ich dort wohl dreieckige Anordnungen behandelt haben, auf die man bei manchen Fragestellungen zwangsläufig stößt. So gruppiert K. IDELBERGER sowohl Klumpfußzwillinge wie auch Klumpfußeinlinge nach der Geburtenfolgenummer. Das gibt die beiden folgenden dreieckigen Tabellen.

Tabelle 7.

| Nieder- künfte der Mutter | Geburtenfolgennummer der Klumpfußzwillinge | | | | | | | | | | | a_i ↓ | |
|---------------------------------|--|----|----|----|----|----|----|---|---|----|-----|------------|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | | |
| 1 | (45) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 17 | 34 | | | | | | | | | | | 51 |
| 3 | 5 | 12 | 22 | | | | | | | | | | 39 |
| 4 | 3 | 3 | 11 | 18 | | | | | | | | | 35 |
| 5 | 1 | 3 | 4 | 6 | 9 | | | | | | | | 23 |
| 6 | | 1 | 2 | 3 | 3 | 6 | | | | | | | 15 |
| 7 | | | 2 | 1 | 3 | 4 | 6 | | | | | | 16 |
| 8 | | | | | 1 | 1 | 2 | 0 | | | | | 4 |
| 9 | | | | | | | 1 | | 0 | | | | 1 |
| 10 | | | | 1 | 1 | 1 | 1 | | 2 | 2 | | | 8 |
| 11 | | | | | 1 | | | 1 | | 0 | (2) | | 2 |
| $A_i \rightarrow$ | 26 | 53 | 41 | 29 | 18 | 12 | 10 | 1 | 2 | 2 | | | 194 |

Tabelle 8.

| Nieder- künfte der Mutter | Geburtenfolgennummer der Klumpfußeinlinge | | | | | | | | | | | a_i ↓ | |
|---------------------------------|---|----|----|----|----|---|---|---|---|----|-----|------------|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | | |
| 1 | (75) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 37 | 25 | | | | | | | | | | | 62 |
| 3 | 16 | 14 | 16 | | | | | | | | | | 46 |
| 4 | 7 | 8 | 12 | 18 | | | | | | | | | 45 |
| 5 | 2 | 9 | 6 | 6 | 15 | | | | | | | | 38 |
| 6 | 8 | 2 | 4 | 4 | 3 | 4 | | | | | | | 25 |
| 7 | 3 | 1 | 1 | | 2 | 1 | 2 | | | | | | 10 |
| 8 | 1 | 2 | 1 | | 2 | 1 | | 3 | | | | | 10 |
| 9 | | | | 1 | | | | 2 | 2 | | | | 5 |
| 10 | | | | 3 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 0 | | | 7 |
| 11 | | | | | | | | 2 | 1 | 0 | (0) | | 3 |
| $A_i \rightarrow$ | 74 | 61 | 40 | 32 | 23 | 7 | 2 | 8 | 4 | 0 | | | 251 |

IDELBERGER glaubt an diesem Material nachweisen zu können, daß Klumpfußzwillinge überhäufig an letzter Stelle in der Geburtenreihe auftreten, während die entsprechende Behauptung für Klumpfußeinlinge nicht gelte. Dazu greift er etwa die 39 Frauen mit je drei Geburten heraus. Wenn die Stellung der Klumpfußzwillinge in der Geburtenreihe allein vom Zufall abhinge, so kämen im Durchschnitt je 13 auf die erste, zweite und dritte Geburt. Nun sind 22mal die Zwillinge an dritter und letzter Stelle geboren, womit Verfasser seiner Behauptung für diese Zeile als erwiesen ansieht. Derartige Zahlen sagen aber gar nichts aus, solange man die zufälligen Schwankungen nicht beurteilen kann. IDELBERGER unterläßt das, die Frage ist auch nicht ganz leicht zu beantworten. Sie führt, abstrakt ausgedrückt, auf das Problem, eine bestimmte Anzahl von Figuren rein zufällig auf eine gegebene Anzahl von Plätzen zu verteilen. Dieses Problem spielt in der modernen Physik eine bedeutende Rolle, es wird uns im Abschnitt 10 S. 136 wieder begegnen.

Unabhängig von diesem Mangel kann es aber zweifelhaft sein, ob die von IDELBERGER vorgenommene Zerspaltung der dreieckigen Tafeln in die einzelnen Zeilen zum Ziele führt. Die Frage, die gelöst werden soll, lautet doch so: Wir wissen, wie oft Klumpfußzwillinge an 1., 2., 3., ... Stelle geboren werden; wir wissen ferner, wieviele der zugehörigen Mütter eine, zwei, drei ... Geburten erlebt haben. Wenn die Stellung der Klumpfußzwillinge nur vom Zufall abhängt,

muß es sich berechnen lassen, wie oft im Durchschnitt die Zwillinge zuletzt geboren werden. Weichen nun die beobachteten Ziffern *unter Berücksichtigung des mittleren Fehlers* signifikant von diesen Erwartungswerten ab? So bin ich vorgegangen und habe für die Klumpfußzwillinge folgende Zahlen gefunden:

Tabelle 9. Am Ende einer Reihe von i -Geburten sind Klumpfußzwillinge.

| i | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| Beobachtet . | 34 | 22 | 18 | 9 | 6 | 6 | 0 | 0 | 2 | |
| Zu erwarten | 34,23 | 23,17 | 17,20 | 9,86 | 5,81 | 6,15 | 0,36 | 0,22 | 1,60 | |
| Beob.-Erw. . | -0,23 | -1,17 | +0,80 | -0,86 | +0,19 | -0,15 | -0,36 | -0,22 | +0,40 | $\Sigma = -1,60$ |
| Mittlerer Fehler . . | 1,94 | 1,98 | 1,90 | 1,60 | 1,36 | 1,24 | 0,48 | 0,41 | 0,34 | |

Entsprechend erhalte ich für die Klumpfußeinlinge:

Tabelle 10. Am Ende einer Reihe von i -Geburten sind Klumpfußeinlinge.

| i | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----|------------------|
| Beobachtet . | 25 | 16 | 18 | 15 | 4 | 2 | 3 | 2 | 0 | |
| Zu erwarten | 28,01 | 16,28 | 14,55 | 11,35 | 3,80 | 0,87 | 3,81 | 1,33 | 0 | |
| Beob.-Erw. . | -3,01 | -0,28 | +3,45 | +3,65 | +0,20 | +1,13 | -0,81 | +0,67 | 0 | $\Sigma = +5,00$ |
| Mittlerer Fehler . . | 2,90 | 2,52 | 2,32 | 2,02 | 1,23 | 0,68 | 1,14 | 0,84 | 0 | |

Die Ziffern für die Zwillinge liegen erstaunlich nahe bei den erwarteten Werten. Auch bei den Einlingen zeigen sich keine signifikanten Abweichungen. Die Anordnung der Zahlen in den beiden dreieckigen Tafeln ist also — *falls man die Randsummen als fest gegeben ansieht* — als rein *zufällig* zu betrachten. Wenn bei der zeilenweisen Aufgliederung, wie sie IDELBERGER vornimmt, in der Tat auch bei Berücksichtigung der zufälligen Schwankungen der Eindruck entsteht, daß die Klumpfußzwillinge (teilweise allerdings entgegen der Ansicht des Autors auch die Klumpfußeinlinge!) sich am Schluß der Geburtenreihe drängen, so ist darin wohl die Wirkung einer *Auslese* zu erblicken, die wir dadurch, daß wir nicht von einer hypothetischen Gleichverteilung, sondern von den beobachteten Randsummen ausgehen, gewissermaßen ausschalten.

Die beiden Tabellen sind größer als die früher von mir behandelten dreieckigen Tafeln. Die notwendigen Formeln für die hier gebrauchten Erwartungswerte der Diagonalglieder findet man in der erwähnten Arbeit daher nicht. Ich möchte sie für mathematisch interessierte Leser darum kurz anführen. Bezeichnet $P_{i, i+1}$ den Erwartungswert des Platzes an dem sich die durch a_i und A_{i+1} gehenden Streifen kreuzen, so ist

$$P_{i, i+1} = \frac{a_i A_{i+1}}{\mathfrak{N}_{i, i+1}}.$$

Den Nenner $\mathfrak{N}_{i, i+1}$ finden wir ganz mechanisch, wie folgt. Wir schreiben die übersichtlich gebildeten Werte der Spalte (1) hin, setzen rechts daneben eine Zeile höher unter (2) den Ausdruck $A_1 + A_2$ und summieren nun jeweils die Größe in Spalte (1) zu dem um eine Zeile höher stehenden Ausdruck in Spalte (2). Dann enthält die Spalte (2) die gesuchten Nenner $\mathfrak{N}_{i, i+1}$.

| | |
|-----------------|-------------------------------------|
| (1) | (2) |
| | $A_1 + A_2$ |
| $-a_1 + A_3$ | $A_1 + A_2 + A_3 - a_1$ |
| $-a_2 + A_4$ | $A_1 + A_2 + A_3 + A_4 - a_1 - a_2$ |
| | |
| $-a_8 + A_{10}$ | $a_9 + a_{10}$ |

von $i=1$ bis $i=10$. Numerisch geht diese Operation rasch im Kopf vor sich. Als Kontrolle dient der Umstand, daß der letzte Nenner gleich $a_9 + a_{10}$ sein muß.

Neben

$$P_{i, i+1} = \frac{a_i A_{i+1}}{\mathfrak{N}_{i, i+1}}$$

bilden wir

$$Q_{i, i+1} = \frac{(a_1 - 1)(A_{i+1} - 1)}{(\mathfrak{N}_{i, i+1} - 1)}$$

und hieraus

$$\sigma^2_{i, i+1} = P_{i, i+1} [1 - (P_{i, i+1} - Q_{i, i+1})].$$

Dann ist $\sigma_{i, i+1}$ der mittlere Fehler des Erwartungswertes $P_{i, i+1}$. Damit ist die Aufgabe für die Diagonalfelder gelöst. Für die übrigen Zellen der dreieckigen Tafeln ergeben sich weit verwickeltere Ausdrücke, auf die hier nicht eingegangen werden kann.

Haben wir in diesem Abschnitt ein neues und bisher noch nicht zur Anwendung gelangtes statistisches Verfahren gestreift, das eine noch kaum empfundene Aufgabe löst, so werden wir uns in den folgenden Teilen wieder Problemen zuwenden, die inmitten der Erörterung stehen. Gemeinsam ist ihnen, daß es dabei stets auf die Reihenfolge der Ereignisse ankommt, daß also der Faktor Zeit eine Rolle spielt, von dem bisher noch gar keine Rede gewesen ist. Da aber alles Geschehen in der Zeit abläuft, bedeutet die Ausschaltung der Zeit stets eine starke Entfernung von den wirklichen Verhältnissen. Es gibt Fragen, bei deren Beantwortung das schlechterdings nicht mehr möglich ist. Die Einbeziehung des Zeitfaktors entspricht also einer unbedingten Notwendigkeit.

B. Beachtung der zeitlichen Abfolge der Ereignisse.

7. Alternative Reihen.

An einem einfachen Beispiel wird es leicht deutlich werden, daß die Beachtung der Reihenfolge in statistischen Serien neue Fragen aufwirft. Ein Pflanzenzüchter weiß auf Grund der MENDELSchen Regeln, ein sehr kleiner Prozentsatz p_1 der Pflanzen auf einem Versuchsfeld müsse *gleichzeitig* verschiedene Merkmale aufweisen, auf die Wert zu legen ist. Nur diese Exemplare will er weiterzüchten. Er ist zufrieden, wenn er m_1 solcher Pflanzen herausgefunden hat. Wieviele Pflanzen muß er prüfen, bis er dieses Ziel erreicht?

Wir wollen im Augenblick einmal annehmen, wir wüßten schon, daß m Pflanzen durchsucht werden müssen, bis die m_1 -Exemplare der geforderten Eigenschaft zusammen sind. Unter m Pflanzen gibt es *im Durchschnitt* $p_1 m$ brauchbare und $(1-p_1)m = p_2 m$ nicht verwendbare Gewächse. Doch das gilt nur im Durchschnitt. Der mittlere Fehler beträgt nach BERNOULLI $\sigma = \sqrt{m p_1 p_2}$. Hat man bei der Auslese Glück, so kann die Beziehung $m_1 = p_1 m + k\sqrt{m p_1 p_2}$ bestehen, hat man Pech, so wird $m_1 = p_1 m - k\sqrt{m p_1 p_2}$ gelten. Dabei pflegt man meistens $k=3$ zu setzen, was einer Abweichung entspricht, die nach unten und nach oben nur je mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,135% übertroffen wird. Wir wollen zunächst aber bei der allgemeineren Bezeichnung k bleiben.

Die beiden Beziehungen sind Wurzeln einer einzigen Gleichung, nämlich von

$$(p_1 m - m_1)^2 = k^2 m p_1 p_2.$$

Wir sehen jetzt die Anzahl m der zu prüfenden Pflanzen wieder als unbekannt an. Alle anderen Größen in der Gleichung sind gegeben. Die Auflösung der quadratischen Gleichung kann man in folgender Form schreiben:

$$\frac{p_1 m}{p_2} = \left(\frac{m_1}{p_2} + \frac{k^2}{2} \right) \pm k \sqrt{\frac{m_1}{p_2} + \frac{k^2}{4}} = \left\{ \begin{array}{l} a' \\ a'' \end{array} \right.$$

Die Bezeichnung a' und a'' für die beiden Werte von $\frac{p_1 m}{p_2}$ wird später begründet werden. Zunächst fassen wir die Bedeutung der Lösung in Worte. Es kann, wenn wir $k=3$ annehmen, mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,73% gesagt werden, daß

$$a' < \frac{p_1 m}{p_2} < a'',$$

also auch

$$\frac{p_2}{p_1} a' < m < \frac{p_2}{p_1} a''$$

gilt. Damit haben wir die gesuchten Mutungsgrenzen für die Anzahl m der Pflanzen gefunden, die wir durchsuchen müssen, wenn wir mit der erwähnten Chance, d. h. „fast sicher“, rechnen wollen, mindestens m_1 Stück der begehrten Sorte zu erhalten.

Obwohl diese Formulierung des Problems, wenn ich nicht irre, neu ist, gibt es dennoch für die Größen a' und a'' Tafeln, und zwar für $k=1, 2$ und 3 . Man findet sie als Tabelle 4 in meiner Untersuchung in Heft 37 der Arb. a. d. Staatsinst. f. experim. Therapie zu Frankfurt a./M. (9). Die Größen sind dort ebenfalls mit a' und a'' bezeichnet, an die Stelle des dortigen Argumentes n_1 tritt unser Ausdruck $\frac{m_1}{p_2}$.

Gehen wir zu Zahlen über! Die gesuchte Sorte möge mit der Wahrscheinlichkeit $p_1=1:64$ zu erwarten sein. Dann ist also $p_2=1-p_1=63:64$. Der Züchter will sich mit $m_1=20$ Pflanzen begnügen. Das ergibt für $n_1 = \frac{m_1}{p_2}$ den Wert 20,317. Die zitierte Tabelle liefert für $k=3$

| n_1 | a' | a'' |
|-------|-------|-------|
| 20 | 10,35 | 38,65 |
| 21 | 11,04 | 39,96 |
| | 0,69 | 1,31 |

Für $n_1=20,317$ bekommen wir durch Interpolation

$$a' = 10,57 \text{ und } a'' = 39,07.$$

Es ist also $10,57 < \frac{m}{63} < 39,07$. Multiplizieren wir mit 63, so erhalten wir die gesuchten Mutungsgrenzen in der Form

$$665 < m < 2462.$$

Das Ergebnis ist beachtlich und wird vielleicht erstaunen. Denn wir müssen bedenken, daß schon $m=1280$ Pflanzen im Durchschnitt genügen, da sie im Mittel genau 20 Stück der begehrten Sorte enthalten, welcher die Wahrscheinlichkeit $p_1=1:64$ zukommt. Haben wir Glück, so brauchen wir zwar wenig mehr als die Hälfte der durchschnittlichen Anzahl durchzuprüfen, will es der Zufall, so muß aber fast die doppelte Menge kontrolliert werden.

Die Aufgabe, die uns hier beschäftigt, kann man auch von einer anderen Seite her anpacken. Wir prüfen die Pflanzen Stück um Stück durch und hören mit der Arbeit sofort auf, wenn wir m_1 Exemplare der gewünschten Sorte zusammen haben. Die Gesamtzahl der kontrollierten Pflanzen sei wieder m .

Dann ist, wie ich an anderer Stelle zeige (14), der Erwartungswert von m gleich

$$E(m) = \frac{m_1}{p_1},$$

die Streuung von m gleich

$$\sigma_m^2 = \frac{m_1}{p_1} \cdot \frac{p_2}{p_1},$$

also der mittlere Fehler von m gleich

$$\sigma_m = \frac{1}{p_1} \sqrt{m_1 p_2}.$$

Für unser Zahlenbeispiel $m_1 = 20$, $p_1 = 1:64$, $p_2 = 63:64$ haben wir

$$E(m) = 1280,$$

$$\sigma_m = 284.$$

Der vorher berechnete Mutungsbereich ergibt nach unten eine Abweichung von
 $615 = 2,17 \sigma_m$,

nach oben eine solche von

$$1182 = 4,16 \sigma_m,$$

zusammen beträgt der Bereich

$$1797 = 6,35 \sigma_m.$$

Das Mutungsgebiet umfaßt also mehr als das Sechsfache des mittleren Fehlers und liegt asymmetrisch zum Erwartungswert. Die einfache Ausdrucksweise

$$E(m) \pm \sigma_m = \frac{m_1}{p_1} \pm \frac{1}{p_1} \sqrt{m_1 p_2}$$

kann also leicht irreführend wirken, wenn man die starke Abweichung von der Symmetrie nicht im Gedächtnis hat.

Um einen Begriff zu geben, wie vielseitig die Anwendungsmöglichkeiten der Formeln dieses Abschnittes sind, will ich erwähnen, daß sie auch in der Zwillingstatistik eine Rolle spielen [H. VON SCHELLING (14)]. Die oberflächliche Beobachtung ergibt nur die Unterscheidung zwischen Pärchen PZ und gleichgeschlechtlichen Zwillingen GZ . Ein Teil von ihnen ist eineiig, ihre unbekannte Anzahl sei EZ . Gesucht sind die Mutungsgrenzen für EZ . Leichter ist es, den Mutungsbereich für die zweieiigen Zwillinge ZZ anzugeben. Für ihn liefere ich a. a. O. die Formel

$$a' = \left(2PZ + \frac{k^2}{2}\right) - k \sqrt{2PZ + \frac{k^2}{4}} < ZZ < \left(2PZ + \frac{k^2}{2}\right) + k \sqrt{2PZ + \frac{k^2}{4}} = a''.$$

Die Werte a' und a'' entnimmt man unmittelbar der schon im ersten Beispiel benutzten Tabelle, wobei man für das Tabellenargument n_1 die Größe $2PZ$ einsetzt. Die Ausdehnung der Tabelle reicht allerdings nur für Serien, die höchstens 50 Pärchen enthalten. Sind insgesamt N Zwillinge beobachtet worden, so finden wir schließlich die gesuchten Mutungsgrenzen für die Anzahl EZ der eineiigen Zwillinge durch Subtraktion. Es gilt

$$N - a'' < EZ < N - a'.$$

8. Reihen mit mehr als zwei Merkmalen.

Das Beispiel aus der Zwillingstatistik, in dem bereits mehr als zwei Arten von Fällen unterschieden werden, lenkt die Aufmerksamkeit auf die Reihenfolge im Erscheinen von mehreren Merkmalen. Ansätze zur Klärung der Verhältnisse, die H. BRUNS und L. VON BORTKIEWICZ versuchten, führten nicht zu brauchbaren

numerischen Formeln. Will man zu solchen gelangen, so ist man gezwungen, so zu fragen, daß alle vorhandenen Merkmale völlig gleichwertig behandelt werden. Dann treten nämlich nur symmetrische Funktionen der Wahrscheinlichkeiten auf, was zu ganz erheblichen Vereinfachungen führt. Zum ersten Male konnte ich das in meiner Untersuchung „Auf der Spur des Zufalls“ (2) zeigen.

Um das Wesen der Betrachtungsart klar zu machen, wähle ich ein ganz alltägliches Beispiel, das noch in den engeren Rahmen des vorigen Abschnittes hineinpaßt. Ich frage nicht, das wievielte Kind einer Geschwisterreihe erstmalig ein Junge ist, sondern will nur wissen, beim wievielten Kinde zum ersten Male beide Geschlechter unter den Geschwistern vertreten sind. Die Antwort lautet — manche mag das überraschen — im Durchschnitt beim dritten Kinde, der mittlere Fehler beträgt $\sqrt{2} = 1,4142$. Abweichungen vom Durchschnitt nach oben sind in der Regel größer als die nach unten. Es ist durchaus noch als zufällig anzusehen, wenn sich das zweite Geschlecht erst beim siebenten Kinde einstellt. Diese Erkenntnis ist nicht so unwichtig, wie es vielleicht scheinen mag. Denn es sind im Schrifttum Vermutungen über die Sexualproportion in irgendwie ausgewählten Familien geäußert worden, bei denen die außerordentlich hohe Schwankungsbreite wohl kaum gebührend berücksichtigt worden ist. So bedarf z. B. die Behauptung von R. FETTER und E. ISIGKERT der Nachprüfung, daß unter den Geschwistern von Klumpfüßigen die Proportion von ♂:♀ etwa wie 3:2 sei.

Gehören — um ein weiteres Beispiel zu geben — beide Eltern zur Blutgruppe AB, so sind unter den Kindern

| | | | | |
|------------------------------------|-----|-----|-----|---|
| die Blutgruppen | A | B | AB | 0 |
| mit den Wahrscheinlichkeiten . . . | 1:4 | 1:4 | 1:2 | 0 |

vertreten. Beim x -ten Kinde zeige sich zum ersten Male eine zweite Blutgruppe. Meine Formel liefert für x den Erwartungswert $E(x) = \frac{8}{3} = 2,66 \dots$

mit dem mittleren Fehler $\sigma_x = \sqrt{\frac{4}{3}} = 1,1547$. Unter Umständen können also die ersten 5 Kinder zur gleichen Blutgruppe gehören. Die dritte Blutgruppe repräsentiere sich erstmalig beim Kinde mit der Nummer y . Ich finde $E(y) = \frac{19}{3} = 6,33$.

mit dem mittleren Fehler $\sigma_y = \sqrt{\frac{112}{9}} = 3,5277$. Es wird demnach nur wenige Familien der Elternkombination $AB \times AB$ geben, in denen unter den Kindern alle drei möglichen Blutgruppen vertreten sind.

Mit Absicht habe ich hier die weit verbreiteten Proportionen 1:1 und 1:2:1 herausgegriffen. Die Frage nach der Blutgruppenzugehörigkeit der Kinder bestimmter Eltern, die wir für die Verbindung $AB \times AB$ geprüft haben, läßt sich für alle Elternkombinationen aufwerfen und nach meinen Formeln beantworten, wenn die Ergebnisse auch verwickelter ausfallen. Dies gilt vor allem für die Kinder der Eltern $A \times B$, unter denen alle vier Blutgruppen vorkommen können. Wenn nur wenige Familien betrachtet werden, so gewähren meine Ausdrücke infolge der Angabe des mittleren Fehlers einen tieferen Einblick in die wirklichen Verhältnisse als eine Tafel der theoretischen Wahrscheinlichkeiten allein ihn zu geben vermag.

9. Medizinalstatistische Anwendungen.

Die im vorstehenden Abschnitt herangezogenen Formeln lassen noch eine Anwendung anderer Art zu. Es möge etwa für einige Jahrzehnte die Anzahl der Todesfälle aus einer bestimmten Ursache herausgezogen werden. Dabei soll angenommen werden, daß der Einfluß der Größe, und wenn notwendig, auch der des Altersaufbaus der Bevölkerung bereits ausgeschaltet ist. Es wird gefragt, ob die so bereinigten Ziffern zufällige oder systematische Züge aufweisen. Wir ordnen die Zahlen nach ihrer Größe und teilen die so entstehende Reihe in 2, 3... oder k Abschnitte gleicher Länge. Greift man willkürlich einen Jahreswert heraus, so hat er die Wahrscheinlichkeit $1:k$ in einen bestimmten Abschnitt zu fallen. Nun verzeichnen wir unter den ursprünglichen, chronologisch geordneten Angaben jeweils den zugehörigen Abschnitt. Wir beginnen die Reihe vom frühesten Datum an zu lesen und vergleichen, ob zwei verschiedene, drei verschiedene, ... k verschiedene Abschnitte wesentlich früher oder später notiert werden, als es bei rein zufälliger Anordnung zu erwarten ist. Nur wenn dies zutrifft, können wir systematische Züge vermuten. Die notwendigen Hilfsmittel zur Anwendung dieser fruchtbaren Methode habe ich vor Jahresfrist gegeben (10).

In der gleichen Arbeit lenke ich die Aufmerksamkeit auf die Arbeiten von W. O. KERMACK und A. G. MCKENDRICK, in denen auf andere Weise dieselbe Aufgabe angepackt wird. Betrachten wir die Folge

3, 1, 5, 9, 2, 4, 7, 6, 8,

Von 3 zu 1 geht es abwärts, 1, 5, 9 ist eine aufsteigende Folge, 9, 2 ein Lauf abwärts, 2,4,7 ein solcher aufwärts usw. Diese Läufe (run up, run down) fassen die schottischen Forscher ins Auge. Daneben betrachten sie Sprünge (gap) von Maximum zu Maximum, also im Beispiel 3, 1, 5, 9; 2, 4, 7; 7, 6, 8. Man teilt eine empirische Reihe in Läufe oder in Sprünge ein, wobei sich im Gegensatz zu der vorher besprochenen Zerlegung die Abschnitte überdecken. Bei rein zufälliger Anordnung liefert die Theorie

für die durchschnittliche Länge eines Laufes den Wert . . . 2,5,
für die durchschnittliche Länge eines Sprunges den Wert . . 4,0.

Diesen Angaben der beiden Schotten habe ich die von ihnen nur geschätzten Werte der mittleren Fehler hinzugefügt, nämlich

0,7481 für den einzelnen Lauf und
1,0804 für den einzelnen Sprung.

Ergibt die Beobachtung für den Durchschnitt der Läufe und Sprünge Werte, die unter Berücksichtigung des mittleren Fehlers wesentlich größer sind, so lassen sich systematische Einflüsse vermuten. KERMACK und MCKENDRICK betrachten die Vierteljahreswerte der Erkrankungsfälle an Masern in London für die Zeit von 1840—1912. Die durchschnittliche beobachtete Lauflänge ist 2,948, also um 0,448 höher als der theoretische Wert 2,5. Der strenge mittlere Fehler für diesen Durchschnitt beträgt 0,06009, die Abweichung erreicht also das 7,46fache dieser Größe und ist damit sicher nicht als zufällig anzusprechen. Das Ergebnis überrascht natürlich nicht, da gesetzmäßige Züge gerade bei Masernepidemien bekannt sind. Das Beispiel soll nur dazu dienen, die Anwendung des geistreichen Verfahrens zu zeigen.

10. Beispiele aus der Bioklimatik.

Zu Beginn des vorigen Abschnittes haben wir von der bereinigten Anzahl der jährlichen Todesfälle aus einer bestimmten Ursache gesprochen. In dem Beispiel der Erkrankungen an Masern handelt es sich aber bereits im Vierteljahrswerte. Damit tritt die Beurteilung von möglichen jahreszeitlichen Einwirkungen in den Vordergrund, die in der medizinischen Bioklimatik ihre Behandlung erfährt. Im Lauf einer Reihe von Jahren mögen alle eingetretenen Erkrankungen einer bestimmten Art oder aller Todesfälle aus besonderer Ursache notiert worden sein. Die Summe der Fälle beträgt N . Davon fallen n_1 in den Januar, n_2 in den Februar, ..., n_{12} in den Dezember. Wenn die Jahreszeiten keine Rolle spielen, so kommen im Durchschnitt je $N:12$ Fälle auf jeden Monat. Der Zufall kann aber recht erhebliche Abweichungen von dieser Gleichförmigkeit hervorrufen. Ihre Größe entnehmen wir der Theorie der Aufteilungswahrscheinlichkeiten, die R. von MISES ausführlich dargestellt hat. Greifen wir zwei beliebige Monatswerte heraus, so ist der Erwartungswert ihrer Differenz d zwar Null, aber der zugehörige mittlere Fehler beträgt $\sigma_d = \sqrt{\frac{2N}{12}} = \sqrt{\frac{N}{6}}$. Teilen wir das Jahr nicht in 12 Monate, sondern in 4 Vierteljahre oder in 2 Halbjahre, so bekommen wir für die mittleren Fehler der Differenz zweier beliebiger Viertel- bzw. Halbjahrswerte die Ausdrücke

$$\sigma_d = \sqrt{\frac{2N}{4}} = \sqrt{\frac{N}{2}} \quad \text{bzw.} \quad \sigma_d = \sqrt{\frac{2N}{2}} = \sqrt{N}.$$

Welche Schlüsse man daraus ziehen kann, möge die folgenden Beispiele zeigen. Es fallen

| | | | | | | | | | | | | | |
|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|--------|
| in den | 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8. | 9. | 10. | 11. | 12. | Monat, |
| $n_i =$ | 15 | 9 | 12 | 11 | 13 | 6 | 4 | 5 | 2 | 3 | 9 | 11 | Fälle. |

Das sind zusammen $n_1 + n_2 + \dots + n_{12} = N = 100$ Ereignisse. Der größte Wert ist $n_1 = 15$, der kleinste Wert ist $n_9 = 2$. Somit haben wir als größte beobachtete Abweichung $d_{\text{beob.}} = 15 - 2 = 13$. Es fragt sich nun, ob eine solche Differenz bei $N = 100$ Fällen noch als zufällig angesprochen werden kann. Die Formel $\sigma_d = \sqrt{\frac{N}{6}}$ ergibt $\sigma_d = 4,0825$, womit wir $f_{\text{beob.}} = d_{\text{beob.}} : \sigma_d = 3,18$ finden. Nun zeigt eine eingehendere mathematische Prüfung, daß in der für die Signifikanz maßgebenden Beziehung $d_{\text{beob.}} \geq f_{\text{sign.}} \cdot \sigma_d$ der Faktor $f_{\text{sign.}}$ je nach der Anzahl der Intervalle, auf welche die Aufteilung vorgenommen wird, verschiedene Werte annimmt. Für die Monatsteilung ist $f_{\text{sign.}} = 3,67$ zu setzen. Wir haben nur 3,18 beobachtet. Danach ist es nicht völlig sicher, ob zwischen den Monaten Januar und September wirklich ein systematischer Unterschied besteht.

Wir wollen nun annehmen, von dem gleichen Beispiel besäßen wir nur die Vierteljahrswerte. Nach ihnen fallen

| | | | | | |
|---------|----|-----|------|-----|-------------|
| in das | I. | II. | III. | IV. | Quartal, |
| $n_i =$ | 36 | 30 | 11 | 23 | Ereignisse. |

Die größte Differenz ist $d_{\text{beob.}} = 36 - 11 = 25$. Der theoretische mittlere Fehler beträgt $\sigma_d = \sqrt{\frac{N}{2}} = 7,071$. Somit haben wir $f_{\text{beob.}} = d_{\text{beob.}} : \sigma_d = 3,54$. Bei Vierteljahreseinteilung ist für die Signifikanz nur $f_{\text{sign.}} = 3,32$ erforderlich. Reichen die Zahlen also nicht zu der bestimmten Aussage, daß im Monat Januar mehr Fälle

eintreten als im Monat September, so genügen sie jedoch zu der weniger präzisen Feststellung, daß in das erste Quartal mehr Ereignisse fallen als in das dritte.

Schließlich setzen wir voraus, uns seien nur die Halbjahrswerte bekannt. Nach ihnen kommen

im I. II. Semester,
 $n_i = 66$ 34 Fälle vor,

die beobachtete Differenz beträgt also $d_{\text{beob.}} = 66 - 34 = 32$, der theoretische mittlere Fehler dagegen $\sigma_d = \sqrt{N} = 10$. Demnach erhalten wir für $f_{\text{beob.}} = d_{\text{beob.}} : \sigma_d = 3,20$, während bei halbjährlicher Teilung $f_{\text{sign.}} = 3,00$ zur Signifikanz ausreicht. Es läßt sich also behaupten, daß in das erste Halbjahr mehr Ereignisse fallen als in das zweite.

Tabelle 11.

| Anzahl der Intervalle | $f_{\text{sign.}}$ |
|-----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| 2 | 3,00 | 7 | 3,51 | 12 | 3,67 | 17 | 3,76 |
| 3 | 3,20 | 8 | 3,55 | 13 | 3,69 | 18 | 3,78 |
| 4 | 3,32 | 9 | 3,59 | 14 | 3,71 | 19 | 3,79 |
| 5 | 3,40 | 10 | 3,62 | 15 | 3,73 | 20 | 3,80 |
| 6 | 3,46 | 11 | 3,64 | 16 | 3,75 | 21 | 3,82 |

Die Beispiele werden genügen, die Bedeutung des Faktors $f_{\text{sign.}}$ kenntlich zu machen. Er hängt von der Anzahl der betrachteten Intervalle ab. Für die Teilung in 2—21 Abschnitte gebe ich als Tabelle 11 die zugehörigen f -Werte, die von $f = 3,00$ bis $f = 3,82$ ansteigen. Die Ausdehnung des Täfelchens ist so gewählt, daß sie auch für andere Anwendungen ausreicht, so für die Prüfung vermuteter lunarer Einflüsse.

Neben den festen jahreszeitlichen Vorgängen werden in der Bioklimatik auch unregelmäßig eintretende atmosphärische Erscheinungen in ihren biologischen Auswirkungen untersucht, unter anderen die sog. Frontdurchzüge. Man findet bei DE RUDDER ein Beispiel für das Auftreten von Anginen. Die Tage mit „scharf charakterisierten Fronten“ werden als „Tage n “ bezeichnet. Die Zahl der Erkrankungen an diesen Tagen wird ebenso wie die an den beiden vorhergehenden und an den beiden nachfolgenden Tagen ausgezählt. Das Ergebnis lautet:

Tage . . . $n-2$ $n-1$ n $n+1$ $n+2$
 Fälle . . . 12 21 27 17 17

Die größte Differenz beträgt $d_{\text{beob.}} = 27 - 12 = 15$. Es handelt sich um $N = 94$ Fälle und um $m = 5$ Intervalle. Der theoretische mittlere Fehler ergibt sich daher gemäß der Formel $\sigma_d = \sqrt{\frac{2N}{m}}$ zu $\sigma_d = 6,132$. Wir finden $f_{\text{beob.}} = d_{\text{beob.}} : \sigma_d = 2,45$, während nach unserer Tabelle bei 5 Intervallen $f_{\text{sign.}} = 3,40$ erforderlich ist. Die Häufung der Erkrankungen an den Tagen der Frontdurchzüge kann nach dem vorliegenden Material durchaus noch zufällig sein.

Die in diesem Abschnitt enthaltenen mathematischen Feststellungen sind in ihren Grundlagen keineswegs neu. Sie gehören vielmehr der Theorie der Aufteilungen an, die in der Physik einen wichtigen Platz einnimmt. Die Anregung, diese Erkenntnisse für die speziellen Aufgaben der Bioklimatik zu nutzen, verdanke ich Herrn Prof. Dr. DE RUDDER.

Es finden sich aber in der medizinischen Statistik auch sonst manche Gelegenheiten, diese Formeln zu gebrauchen. Um das zu zeigen, komme ich noch einmal auf die im sechsten Abschnitt erwähnten dreieckigen Tafeln für die Geburtenfolgenummer der Klumpfußzwillinge und der Klumpfußeinlinge zurück. K. IDELBERGER betrachtet — ich halte das allerdings nicht für zweckmäßig — *getrennt* die Mütter von 2, von 3, von 4, . . . Kindern. Er meint das klumpfüßige Kind müsse mit gleicher Wahrscheinlichkeit an erster, an zweite, . . . , an letzter Stelle stehen. Räumen wir das ein, so handelt es sich also um Aufteilungen, deren mittlere Fehler nach unserer Formel zu berechnen sind, was IDELBERGER unterläßt. Aus den früher wiedergegebenen Tabellen finden wir:

Tabelle 12.

| Klumpfußzwillinge | | | | | Klumpfußeinlinge | | | | | | |
|-------------------|---|--------------------|--|---|--------------------|-----|---|--------------------|--|---|--------------------|
| m | Zahl a_{m-1} der Mütter mit m Kindern | $d_{\text{beob.}}$ | $\sigma_d =$ $\sqrt{\frac{2 a_{m-1}}{m}}$ | $f_{\text{beob.}} =$ $d_{\text{beob.}} : \sigma_d$ | $f_{\text{sign.}}$ | m | Zahl a_{m-1} der Mütter mit m Kindern | $d_{\text{beob.}}$ | $\sigma_d =$ $\sqrt{\frac{2 a_{m-1}}{m}}$ | $f_{\text{beob.}} =$ $d_{\text{beob.}} : \sigma_d$ | $f_{\text{sign.}}$ |
| 2 | 51 | +17 | 7,14 | +2,38 | 3,00 | 2 | 62 | (-12) | 7,87 | (-1,53) | 3,00 |
| 3 | 39 | +17 | 5,10 | +3,33 | 3,20 | 3 | 46 | +2 | 5,54 | +0,36 | 3,20 |
| 4 | 35 | +15 | 4,18 | +3,59 | 3,32 | 4 | 45 | +11 | 4,74 | +2,32 | 3,32 |
| 5 | 23 | +8 | 3,03 | +2,64 | 3,40 | 5 | 38 | +13 | 3,90 | +3,34 | 3,40 |
| 6 | 15 | +6 | 2,24 | +2,68 | 3,46 | 6 | 25 | +2, (-4) | 2,89 | +0,69, (-1,38) | 3,46 |
| 7 | 16 | +6 | 2,14 | +2,81 | 3,51 | 7 | 10 | +2, (-1) | 1,69 | +1,18, (-0,59) | 3,51 |

Darin bedeutet $d_{\text{beob.}}$ die größte positive und falls vorhanden, die größte, negative Differenz zwischen der Anzahl der Klumpfüßigen an letzter Stelle und ihrer Anzahl an irgendeinem anderen Platz. Die letzte Spalte entstammt unserer f -Tabelle. Von den Klumpfußzwillingen stehen nur bei den Müttern von 3 und 4 Kindern die Merkmalsträger signifikant gehäuft an letzter Stelle. Bei den Klumpfußeinlingen wird die Grenze der Signifikanz bei den Müttern von 5 Kindern ebenfalls beinahe erreicht. In allen anderen Fällen kann es sich nur um ein Spiel des Zufalls handeln. Der Unterschied zwischen den Zwillingen und den Einlingen, den IDELBERGER zu erkennen glaubt, ist nur in bescheidenem Maße anzuerkennen.

Nach dieser Abschweifung über weitere Anwendungen der Theorie der Aufteilungen in der medizinischen Statistik kehren wir noch einmal zum Kern dieses Abschnittes zurück, der Beurteilung der zeitlichen Aufeinanderfolge von beobachteten Werten. Wir haben bisher eine gleichförmige Verteilung als Norm gewählt und uns gefragt, ob die Beobachtungen noch als zufällige Abweichungen von diesem Standard angesehen werden können. Auch der umgekehrte Weg ist denkbar. Eine jahrzehntelange Erfahrung kann die Vermutung nahelegen, im An- und Abschwellen einer Seuche präge sich genähert eine Periode von einer bestimmten Anzahl von Jahren aus. Früher hätte man versucht, diese Periode durch eine harmonische Analyse herauszusieben, heute bedenkt man, wie es F. BAUR (2) trefflich darlegt, daß es sich ja nicht um strenge Perioden, sondern nur um unbestimmtere Rythmen handelt. Ob ein solcher Rythmus echt oder nur durch den Zufall vorgetäuscht ist, das zu entscheiden ist Aufgabe der Statistik. Als Hilfsmittel ist die „Periodogrammanalyse“ ausgearbeitet worden, über die BAUR an anderer Stelle (1) das wichtigste mitteilt. Zwar ist mir nicht bekannt, daß diese zum Studium geophysikalischer und meteorologischer

Beobachtungsreihen entwickelte Methode in der Epidemiologie bisher Anwendung gefunden hat. Ich kann mir aber sehr wohl vorstellen, daß sich dafür fruchtbare Möglichkeiten ergeben. Dies ist der Grund, hier auf die Periodogramm-analyse hinzuweisen. Denn mancher Fortschritt wird verzögert, weil die Forscher nicht ahnen, welche auch für sie brauchbare Verfahren in anderen Disziplinen zur Vollkommenheit entwickelt worden sind.

C. Neue Anwendungen der Statistik einer stetigen Größe auf biologische Probleme.

11. Stichproben aus Kollektiven begrenzten Umfangs.

Von allen Zweigen der Statistik ist am meisten derjenige gepflegt worden, der sich mit den Messungen einer stetigen Größe befaßt. Die Theorie der Beobachtungsfehler ist nach den klassischen Untersuchungen von C. FR. GAUSS (Werke Bd. IV) ein integrierender Bestandteil wissenschaftlicher Allgemeinbildung geworden. Die gleichzeitige Beobachtung mehrerer stetiger Größen hat dann später zur Korrelationstheorie geführt, die, wenigstens in ihrer einfachsten Form, ebenfalls in weiten Kreisen bekannt ist.

Diese Art von Statistik wird in der Biologie überall dort angewendet, wo man eine gewisse Norm zu ahnen glaubt und die Abweichungen von diesem Standard beurteilen will. Es hat sich der Name Variationsstatistik dafür eingebürgert. Den Biologen stehen Bücher zur Verfügung, die für viele Bedürfnisse ausreichen. Es genügt darum hier der Hinweis auf diese Literatur, von der ich folgende neuere Werke anführe:

WEBER, E.: Einführung in die Variations- und Erblichkeitsstatistik. München 1935.

RINGLEB, FR.: Mathematische Methoden der Biologie. Leipzig 1937.

KOLLER, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Dresden-Leipzig 1940.

Allerdings verfolgen diese Verfasser das Ziel, die Ergebnisse der statistischen Methodik den Biologen in Form von Rechenschemata oder graphischen Hilfsmitteln so einfach wie möglich zugänglich zu machen. Das ist zwar löblich aber auch gefährlich. Es wird oft nicht klar, daß die vorgeschlagenen Verfahren an bestimmte Voraussetzungen geknüpft sind. Dadurch kann es leicht zu einer Überschätzung der Anwendungsmöglichkeiten kommen. Denn gerade die wichtigste Voraussetzung, die ohne höhere Mathematik nicht scharf definierbare „normale Verteilung“, ist in den oft kurzen Reihen der Biologen sicher nicht immer als erfüllt anzusehen*.

Ich habe die Absicht, demnächst in der Zeitschrift für angewandte Mathematik und Mechanik (15) die Statistik einer stetigen veränderlichen Größe in einer Weise zu behandeln, die von der Voraussetzung der normalen Verteilung und anderen Einschränkungen frei ist. Ein Teilergebnis meiner Untersuchungen habe ich bereits mitgeteilt (12). An Hand von Beispielen möchte ich hier über einige weitere Resultate berichten. Sie bedeuten eine Verfeinerung der bisher üblichen Ausdrücke, die gerade für Aufgaben aus der Biologie wichtig werden kann.

* Dieses Bedenken trifft nicht zu auf zwei Beiträge von S. KOLLER (2, 3), die in den soeben erschienenen zweiten Band des Handbuchs der Erbbiologie des Menschen enthalten sind. Es werden allerdings an die mathematische Auffassungsgabe des Lesers erhebliche Ansprüche gestellt.

Es werde von uns verlangt, an N Mitgliedern einer Gesamtheit eine stetig veränderliche Größe x zu messen und ihr arithmetisches Mittel \bar{x} sowie ihre Streuung σ_x^2 zu bestimmen. Umstände, die unserer Gewalt nicht unterworfen sind, verhindern es, diese Messung an allen Individuen durchzuführen. Wir können vielmehr nur n Beobachtungen x_1, x_2, \dots, x_n erhalten. Aus ihnen bilden wir

$$M = \frac{1}{n} (x_1 + x_2 + \dots + x_n)$$

und

$$s^2 = \frac{1}{n} [(x_1 - M)^2 + (x_2 - M)^2 + \dots + (x_n - M)^2].$$

Die vorgelegten Fragen lassen sich nicht mehr streng beantworten. Immerhin können wir eine wohl begründete Schätzung für die Größe des Mittelwertes \bar{x} abgeben. Sie lautet:

$$M - k \sqrt{\frac{N-n}{N} \cdot \frac{s^2}{n-1}} \leq \bar{x} \leq M + k \sqrt{\frac{N-n}{N} \cdot \frac{s^2}{n-1}}.$$

Wollen wir die Aussage mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,73% machen, so haben wir $k=3$ zu setzen. Die Beziehung unterscheidet sich von dem in der Literatur angegebenen Ausdruck durch den sonst fehlenden Faktor $\frac{N-n}{N}$. Für Stichproben, die klein sind im Verhältnis zur Gesamtheit, spielt dieser Faktor allerdings keine Rolle, da er dann nahezu gleich Eins ist. Wenn aber nur wenige Messungen unmöglich werden, ist der Faktor sehr einflußreich. Man sieht seine Notwendigkeit übrigens leicht ein, wenn man bedenkt, daß die Bestimmung von \bar{x} exakt ausfällt, sobald $n=N$ ist. Dann umfaßt die Stichprobe *alle* Glieder, was man eine uneigentliche Stichprobe nennen könnte. In der Tat liefert meine Formel für $n=N$

$$M - k \cdot 0 \leq \bar{x} \leq M + k \cdot 0 \quad \text{oder} \quad M = \bar{x},$$

wie es sein muß.

Es ist leider nicht möglich, einen ähnlich einfachen Mutungsbereich für die Streuung σ_x^2 anzugeben. Man muß sich mit folgender mittleren Schätzung begnügen:

$$\sigma_x^2 \sim \frac{N-1}{N} \cdot \frac{n}{n-1} \cdot s^2.$$

Neu an ihr ist nur der Faktor $\frac{N-1}{N}$, der allerdings numerisch belanglos ist. Doch bewirkt er, daß sich für die uneigentliche Stichprobe $n=N$ der streng richtige Wert $\sigma_x^2 = s^2$ ergibt.

Die Überlegungen, die wir bisher angestellt haben, werden wichtig, wenn bei Tierversuchen eine kleine Anzahl von Tieren durch interkurrente Krankheiten vor Beendigung des Versuches ausscheidet und trotzdem Wert darauf gelegt wird, über alle Tiere der ursprünglichen Gesamtheit Aussagen zu machen.

Wir wollen uns nun zwei Kollektive vorstellen, aus denen Stichproben entnommen werden, nämlich:

| | | | | | | | |
|-----------------------|---------------|--------|---------|--------|-------------|----------|--------------|
| | 1. Kollektiv, | Umfang | N_x , | Mittel | \bar{x} , | Streuung | σ_x^2 |
| daraus 1. Stichprobe, | „ | „ | n_x , | „ | M_x , | „ | s_x^2 |
| | 2. Kollektiv, | „ | N_y , | „ | \bar{y} , | „ | σ_y^2 |
| daraus 2. Stichprobe, | „ | „ | n_y , | „ | M_y , | „ | s_y^2 |

Wir bilden die Differenz d der beobachteten Mittel, also

$$d = M_x - M_y.$$

Gefragt wird nach dem Erwartungswert und der Streuung von d . Es ergibt sich

$$E(d) = \bar{x} - \bar{y},$$

was zugleich auch bedeutet, daß die beobachtete Differenz die beste Schätzung für den Unterschied der unbekanntten Mittel der beiden Gesamtheiten ist. Für die Streuung von d finde ich, wenn ich die wahren Streuungen σ_x^2 und σ_y^2 durch die besten Schätzungen ersetze

$$\sigma_d^2 \sim \frac{N_x - n_x}{N_x} \cdot \frac{s_x^2}{n_x - 1} + \frac{N_y - n_y}{N_y} \cdot \frac{s_y^2}{n_y - 1} = \sigma^2(M_x) + \sigma^2(M_y).$$

Die äußeren Glieder dieser Formel sind die üblichen. Das Mittelstück weicht wieder durch die zusätzlichen Faktoren $\frac{N_x - n_x}{N_x}$ und $\frac{N_y - n_y}{N_y}$ von der gebräuchlichen Form ab. An einem Beispiel werden wir nachher zeigen, wie wesentlich diese Verbesserung ist.

Vorher ist noch eine etwas andere Behandlung der gleichen Aufgabe zu besprechen. Die Beurteilung des Unterschiedes zwischen zwei kurzen Versuchsreihen kommt oft auf die Frage heraus, ob beide Reihen als Teile einer gemeinsamen Gesamtheit aufgefaßt werden können, ob insbesondere für sie die wahren Mittelwerte und die wahren Streuungen übereinstimmen. In diesem Fall ist der Erwartungswert von $d = M_x - M_y = 0$. Es kommt also darauf an, wie groß der Quotient $d_{\text{beob.}} : \sigma_d$ ist. Für die Streuung σ_d^2 von d habe ich kürzlich unabhängig von allen einschränkenden Voraussetzungen eine Formel hergeleitet (12). Sie lautet:

$$\sigma_d^2 = \frac{n_x + n_y}{n_x + n_y - 1} \cdot \frac{n_x s_x^2 + n_y s_y^2}{n_x n_y} + \frac{d^2}{n_x + n_y - 1},$$

während sonst

$$\sigma_d^2 = \frac{n_x + n_y}{n_x + n_y - 2} \cdot \frac{n_x s_x^2 + n_y s_y^2}{n_x n_y}$$

verwandt wird. Der Unterschied um eine Einheit im ersten Nenner ist wenig wichtig, bedeutsam aber mein Zusatzglied $\frac{d^2}{n_x + n_y - 1}$. Es zeigt vor allem, daß dieser Ansatz bei ganz kleinem Material niemals die Entscheidung herbeiführen kann. Denn es ist bestimmt $\sigma_d \geq \frac{d}{\sqrt{n_x + n_y - 1}}$. Daher kann der bei kleinen Material noch nicht einmal ausreichenden Forderung $d > 3\sigma_d$ selbst dann nicht genügt werden, wenn die beobachteten Streuungen s_x^2 und s_y^2 beide Null sind. Haben wir etwa die Messungen

$$\begin{aligned} x_1 = x_2 = x_3 = x_4 = x_5 &= 8 \\ y_1 = y_2 = y_3 &= 3, \end{aligned}$$

so ist

$$n_x = 5, \quad n_y = 3, \quad d_{\text{beob.}} = 8 - 3 = +5, \quad s_x^2 = s_y^2 = 0,$$

$$\sigma_d^2 = \frac{d^2}{n_x + n_y - 1} = 3,57$$

$$\sigma_d = 1,89, \quad 3\sigma_d = 5,67.$$

Es ist also $d_{\text{beob.}} < 3\sigma_d$. Deshalb ist es durchaus möglich, daß der Unterschied zwischen den beiden Meßreihen trotz ihres scheinbar so systematischen Charakters dennoch zufällig ist.

Man mag einwenden, dieser Fall sei konstruiert, und niemand werde auf den Gedanken kommen, ein so kleines Material in dieser Weise zu prüfen. Diese Annahme trifft nicht zu. KOLLER gibt auf S. 40 seiner Tafel folgendes Beispiel:

„In einem Ernährungsversuch an 10 Mäusen eines Wurfes betrug das Gewicht bei 7 Mäusen, die ohne ein bestimmtes Vitamin ernährt wurden, am 20. Lebenstag 23, 17, 26, 30, 24, 22, 27 g, bei Kontrolltieren unter Vollernährung 29, 37, 33 g. Liegt der Unterschied noch im Zufallsbereich?“

KOLLER sucht diese Frage, trotzdem $n_x + n_y = 10$, also kleiner als 11 ist, nach der zuletzt besprochenen Methode zu beantworten, nur daß er natürlich das entscheidende Zusatzglied $+d^2:(n_x + n_y - 1)$ nicht verwendet. Er kommt allerdings trotzdem zu dem Schluß, bei dem Ausfall des Versuches könne sich um einen bloßen Zufall handeln.

KOLLER hat bei seinem Vorgehen eine Angabe nicht ausgenutzt, nämlich nicht die Tatsache, daß die Tiere *einem* Wurf angehören. Das Geschick eines Statistikers zeigt sich darin, auch scheinbar unwichtige Einzelheiten auszuwerten. Wenn wir nicht so anspruchsvoll sind, durch diesen kleinen Versuch die Frage nach der Wirkung der speziellen Ernährung *grundsätzlich* entscheiden zu wollen, sondern uns mit der Feststellung begnügen, wie der Einfluß auf die Tiere des betrachteten Wurfes — und *nur* auf diese — gewesen ist, so bieten sich uns weitere Prüfungsmöglichkeiten. Es wurde $n_x = 7$ Tieren des Wurfes von $N_x = 10$ Tieren die besondere Kost verabfolgt. Am Stichtag betrug das durchschnittliche Gewicht dieser 7 Tiere $M_x = 24,14$ g, die Streuung der Gewichtsangaben lieferte $s_x^2 = 14,68$ g². Uns interessiert zu wissen, wie wohl das Durchschnittsgewicht \bar{x} ausgefallen wäre, wenn alle $N_x = 10$ Tiere diese Kost bekommen hätten. Für das mittlere Fehlerquadrat von M_x finden wir:

$$\sigma^2(M_x) = \frac{N_x - n_x}{N_x} \cdot \frac{s_x^2}{n_x - 1} = \frac{10 - 7}{10} \cdot \frac{14,68}{6} = 0,734 \text{ g}^2.$$

Weiter wissen wir, daß $n_y = 3$ von $N_y = 10$ Tieren des Wurfes normal ernährt wurden. Ihr Durchschnittsgewicht war $M_y = 33,00$ g, die zugehörige Streuung betrug $s_y^2 = 10,67$ g². Wären alle $N_y = 10$ Tiere des Wurfes normal ernährt worden, so hätte das Durchschnittsgewicht \bar{y} betragen. Wir können diese Größe dadurch schätzen, daß wir an das beobachtete Durchschnittsgewicht M_y den dreifachen mittleren Fehler $3\sigma(M_y)$ positiv und negativ anbringen. Dabei ist

$$\sigma^2(M_y) = \frac{N_y - n_y}{N_y} \cdot \frac{s_y^2}{n_y - 1} = \frac{10 - 3}{10} \cdot \frac{10,67}{2} = 3,734 \text{ g}^2.$$

Beobachtet haben wir den Unterschied

$$d = M_x - M_y = 24,14 - 33,00 = -8,86 \text{ g}.$$

Der mittlere Fehler σ_d dieser Differenz beträgt

$$\sigma_d = \sqrt{\sigma^2(M_x) + \sigma^2(M_y)} = \sqrt{0,734 + 3,734} = 2,11 \text{ g}.$$

Somit ist

$$d : \sigma_d = (-8,86) : 2,11 = -4,20.$$

Die beobachtete Differenz weicht also um das 4,2fache ihres mittleren Fehlers vom Nullwert ab. Bei einem so kleinen Material kann man sich mit der dreifachen Abweichung nicht begnügen. Im vorliegenden Fall ist nach KOLLERs Tafeln das 4,27fache des mittleren Fehlers für die Signifikanz erforderlich. Diese Ziffer wird beinahe erreicht. Danach ist es äußerst wahrscheinlich, daß

die vitaminarme Kost bei den Tieren dieses Wurfes wirklich eine langsamere Gewichtszunahme bewirkt hat.

12. Mutungsbereich für den wahren Zentralwert.

Im letzten Abschnitt haben wir das Ergebnis einer Reihe von Messungen ausschließlich durch das arithmetische Mittel zu kennzeichnen gesucht. Diese Mittelwertbildung ist nicht die einzige, wenn sie auch am häufigsten verwendet wird. Denn wenn auch das arithmetische Mittel besonders leicht verständlich und überdies leicht zu berechnen ist, so weist es doch gewisse Mängel auf. Denken wir uns im Gesichtsfeld des Mikroskops eine Anzahl Blutkörperchen. Wir können sie uns durch die Größe ihrer Durchmesser, durch die ihrer Oberflächen und schließlich durch die ihrer Volumina gekennzeichnet vorstellen. Bilden wir für jede der drei Veränderlichen die arithmetischen Mittel, so erhalten wir Werte, die nicht zueinander passen. Es gehört z. B. zu dem durchschnittlichen Durchmesser eine Oberfläche, die nicht mit der durchschnittlichen Oberfläche zusammenfällt. Das ist unbefriedigend. Da in Wirklichkeit dem größeren Durchmesser die größere Oberfläche und der größere Rauminhalt zugeordnet ist, können wir eine eindeutige Anordnung nach der Größe vornehmen. Das mittelste Glied oder die halbe Summe der beiden mittelsten Glieder, nennen wir den Zentralwert der nach der Größe geordneten Reihe. An diesem Beispiel sehen wir, daß der Zentralwert unabhängig ist von der speziellen Wahl der Veränderlichen, falls die verschiedenen Variablen die gleiche Reihenfolge der Veränderlichen festlegen.

Wichtig ist ferner, daß der Zentralwert unbeeinflusst ist von dem Betrage der extremen Glieder, der auf das arithmetische Mittel unter Umständen in hohem Maße einwirkt. Das kann sogar von entscheidender Bedeutung sein. Es werde ein Tierversuch unternommen, bei dem es darauf ankommt, in welcher Zeit die Tiere im Durchschnitt sterben. Nach einer gewissen Spanne soll der Versuch abgeschlossen werden, obwohl noch einige Tiere am Leben sind. Vielleicht werden diese Tiere noch Wochen oder Monate weiter leben. Es ist also völlig unklar, welchen Beitrag sie zum arithmetischen Mittel der Absterbezeiten liefern. Somit kann das arithmetische Mittel nicht gebildet werden. Dagegen liegt der Zentralwert der Absterbezeiten bereits fest, wenn die Hälfte der Tiere gestorben ist.

Nun wäre es aber trotzdem verkehrt, den Versuch grundsätzlich schon nach dem Tode der Hälfte der Tiere abzubrechen. Denn mit diesem beobachteten Zentralwert ist uns nicht genügt. Er kann sehr stark vom Zufall beeinflußt sein. Es ist notwendig, einen Mutungsbereich für den wahren Zentralwert anzugeben, wofür die Fortführung des Versuches unerlässlich ist. Bisher hat es kein brauchbares Verfahren für die Begrenzung des gesuchten Mutungsbereiches gegeben. Ein Versuch von W. R. THOMPSON bleibt in der Theorie stecken. Im folgenden teile ich eine ganz elementare Methode zum ersten Male mit, die sich mir schon mehrfach bewährt hat.

Es mögen N Messungen l_1, l_2, \dots, l_N vorliegen. Die Zahlgerade teilen wir durch die $(N-1)$ Punkte

$$\lambda_1 = \frac{l_1 + l_2}{2}, \lambda_2 = \frac{l_2 + l_3}{2}, \dots, \lambda_{N-1} = \frac{l_{N-1} + l_N}{2}$$

in Strecken ein. Links vom Teilpunkt λ_i liegen $n_1 = i$ Beobachtungen. Für einen beliebigen Wert λ können wir die Frage stellen, welcher wahrer Prozentsatz von

Messungen bei unbegrenzter Verlängerung der Reihe kleiner oder größer als λ ausfallen wird. Das ist eine *alternative* Frage, die sich nach den Ausführungen im zweiten Abschnitt dieses Kapitels beantwortet. Uns interessiert vor allem die Ermittlung des kleinsten $\lambda=\lambda'$, *unter* dem äußersten Falles in Wahrheit noch 50% der Messungen liegen könnten, und ebenso die Bestimmung des größten $\lambda=\lambda''$, *über* dem gerade noch 50% der wahren Messungen vorstellbar sind. Bezeichnen wir den wahren Zentralwert der l -Reihe mit Z_l , so ist

$$\lambda' < Z_l < \lambda''.$$

Am 15. 5. 39 begann KARL DIEHL (ined.) einen Versuch mit 99 mit Tuberkelbacillen infizierten Kaninchen. In der folgenden Aufstellung ist die Anzahl l der Tage verzeichnet, nach der jeweils das i -te Tier gestorben ist.

Tabelle 13.

| i | l | i | l | λ | λ' | i | l | i | l | λ | λ'' | i | l |
|-----|-----|-----|-----|-----------|------------|-----|-----|-----|-----|-----------|-------------|-----|-----|
| 1 | 44 | 21 | 101 | | | 41 | 114 | 61 | 123 | | | 81 | 155 |
| 2 | 52 | 22 | 101 | | | 42 | 114 | 62 | 124 | | | 82 | 156 |
| 3 | 59 | 23 | 101 | | | 43 | 114 | 63 | 126 | | | 83 | 160 |
| 4 | 60 | 24 | 102 | | | 44 | 114 | 64 | 126 | | | 84 | 161 |
| 5 | 61 | 25 | 102 | | | 45 | 114 | 65 | 126 | 126,0 | 127,0 | 85 | 161 |
| 6 | 64 | 26 | 103 | | | 46 | 115 | 66 | 131 | 128,5 | | 86 | 167 |
| 7 | 66 | 27 | 105 | | | 47 | 115 | 67 | 135 | | | 87 | 168 |
| 8 | 75 | 28 | 105 | | | 48 | 115 | 68 | 135 | | | 88 | 168 |
| 9 | 77 | 29 | 106 | | | 49 | 115 | 69 | 136 | | | 89 | 169 |
| 10 | 82 | 30 | 106 | | | 50 | 117 | 70 | 142 | | | 90 | 171 |
| 11 | 85 | 31 | 108 | | | 51 | 118 | 71 | 142 | | | 91 | 179 |
| 12 | 90 | 32 | 108 | | | 52 | 118 | 72 | 143 | | | 92 | 180 |
| 13 | 93 | 33 | 109 | | | 53 | 118 | 73 | 143 | | | 93 | 186 |
| 14 | 94 | 34 | 111 | | | 54 | 119 | 74 | 143 | | | 94 | 190 |
| 15 | 94 | 35 | 111 | 111,0 | 111,6 | 55 | 120 | 75 | 148 | | | 95 | 192 |
| 16 | 97 | 36 | 113 | 112,0 | | 56 | 120 | 76 | 148 | | | 96 | 193 |
| 17 | 98 | 37 | 113 | | | 57 | 121 | 77 | 152 | | | 97 | 203 |
| 18 | 98 | 38 | 113 | | | 58 | 123 | 78 | 153 | | | 98 | 225 |
| 19 | 99 | 39 | 113 | | | 59 | 123 | 79 | 153 | | | 99 | 226 |
| 20 | 101 | 40 | 114 | | | 60 | 123 | 80 | 154 | | | | |

Aus meinen Tabellen für die Mutungsbereiche von Alternativen (9) entnimmt man für $k=3$ und $n=N-1=98$, daß für $p_1=34,8\%$ die obere Mutungsgrenze gerade 50% wird. Für $100-34,8=65,2\%$ ist dann das gleiche für die untere Mutungsgrenze der Fall. Nach der Formel $i=(N-1)p+\frac{1}{2}$ umgerechnet auf die Werte $\lambda_i=\frac{l_i+l_{i+1}}{2}$ liegen die Grenzen bei $i=34,6$ bzw. $i=64,4$. Wir bilden also λ_{34} , λ_{35} und λ_{64} , λ_{65} und interpolieren linear, um $\lambda_{34,6}=\lambda'$ und $\lambda_{64,4}=\lambda''$ zu finden. Es ergibt sich

$$\lambda' = 111,6 < Z_l < 127,0 = \lambda''.$$

Der beobachtete Zentralwert fällt bei $N=99$ Messungen mit der 50. Messung zusammen, ist also gleich 117,0.

Nach dem Tode des 66. Tieres von den 99 am Versuch beteiligten Kaninchen liegt der Mutungsbereich für den Zentralwert der Absterbezeiten bereits fest. Bis dahin sind 131 Tage seit Versuchsbeginn verstrichen, bis zum Tode des letzten Tieres vergehen noch einmal 95 Tage. Es ist sicher oft wertvoll, schon frühzeitig eine abschließende Aussage über den Mutungsbereich des wahren Zentralwertes treffen zu können.

Bei 8 weiteren Versuchen von DIEHL, deren Erwähnung mir dieser in liebenswürdiger Weise gestattet, haben sich folgende Verhältnisse gezeigt:

Tabelle 14.

| | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Anzahl der Versuchstiere | 59 | 40 | 112 | 64 | 70 | 37 | 51 | 71 |
| Entscheidung über den Mutungsbereich des Zentralwertes fällt beim wievielten Tier? Beim | 42. | 31. | 74. | 45. | 49. | 29. | 37. | 49. |
| Nach wieviel Tagen stirbt dieses Tier? Nach | 163 | 198 | 188 | 169 | 142 | 135 | 125 | 100 |
| Nach wieviel Tagen stirbt das letzte Tier? Nach | 313 | 254 | 605 | 318 | 274 | 262 | 244 | 179 |

Bei dem dritten hier verzeichneten Experiment fällt die Entscheidung über den Mutungsbereich des Zentralwertes nach 188 Tagen. Erst 417 Tage, also fast 14 Monate später stirbt das letzte Tier. So lange hätte man warten müssen, wollte man den Mutungsbereich für das wahre arithmetische Mittel der Absterbezeiten berechnen. Die Bedeutung dieser Zone wäre überdies fragwürdig wegen des überragenden Einflusses von nur vier extrem langlebigen Tieren bei einer Gesamtzahl von 112 Kaninchen.

13. Biometrische Funktionen.

Im vorigen Abschnitt haben wir Versuche erwähnt, in denen der Zeitpunkt des eintretenden Todes das wesentliche Beobachtungsdatum bildet. Dementsprechend hat die Dauer vom Versuchsbeginn bis zum Tode des einzelnen Tieres als abhängige Veränderliche gedient. Es ist aber keineswegs notwendig, einen empirischen Vorgang durch diejenige Variable zu beschreiben, die sich unmittelbar darbietet. Statt die Häufigkeit der Todesfälle in Abschnitten von je zwei Wochen zu zählen, kann man auch notieren, wie viele Tiere am Beginn eines jeden derartigen Abschnittes noch am Leben sind. In graphischer Darstellung ergeben die Überlebenden eine niemals aufsteigende Treppelinie*. Ihr Verlauf ist weniger bewegt als der entsprechende Streckenzug für die Anzahl der gestorbenen Tiere. Denn diese erhält man, indem man benachbarte Ziffern für die Überlebenden voneinander abzieht. Es ist eine alte Erfahrung, daß durch den Vorgang der Differenzenbildung die zufällige Komponente in ihrer Wirkung verstärkt wird, während umgekehrt die Summenbildung ihren Einfluß verwischt. Liegt uns also daran, die systematischen Züge zu erkennen, so werden wir der Verteilung der Überlebenden den Vorzug vor der Darstellung der Absterbezeiten geben.

In dieser Richtung kann man noch einen Schritt weitergehen. In der Bevölkerungsstatistik, einem seit langem sorgfältig gepflegten Zweige der angewandten Mathematik, betrachtet man unter anderen auch diejenige Verteilung, die durch Summenbildung der Überlebenden entsteht. Sie zeigt uns an, wieviel Zeitabschnitte die zu Beginn eines Intervalles noch vorhandenen Tiere *insgesamt* noch zu leben haben. Die erneute Summenbildung drängt den Einfluß des Zufalls weiter zurück.

* Ein Beispiel dafür findet sich in dem Vortrag von R. PRIGGE: „Moderne Chemotherapie der Tuberkulose“ (Bericht über den I. Intern. Kongreß der Therapeutischen Union in Bern, 19.—22. 5. 1937); Abb. 1 zeigt überlebende tuberkulöse Meerschweinchen.

Jede der geschilderten Verteilungen gibt Anlaß zu Mittelwerten und Streuungen. Es würde zu weit führen, im einzelnen darauf einzugehen. Die erwähnten Umformungen sind keine leeren Formalitäten. Wohl handelt es sich n:r um verschiedene Beschreibungen ein und derselben Beobachtungsreihe. Aber sie beleuchten jeweils verschiedene Seiten der Erscheinung und geben zusammen ein vollständigeres Bild, als es eine einzelne dieser Darstellungen zu vermitteln vermag.

Die Anwendung der Grundsätze der Bevölkerungsstatistik auf Tierpopulationen, die unter bestimmten Versuchsbedingungen leben, wird wichtige Erkenntnisse erschließen. Bei der Übertragung muß man sich allerdings bewußt sein, daß manche bei allen Bevölkerungen bestätigten Erfahrungen nur für menschliche Absterbeordnungen Gültigkeit besitzen. Eine solche Regel besagt z. B., daß die Lebenserwartung eines Kindes in den allerersten Jahren steigt, um von da an kontinuierlich zu fallen. Die Erscheinung rührt von der hohen Säuglingssterblichkeit her. Ein Kind, welches das erste Jahr überstanden hat, steht in bezug auf seine Lebenserwartung günstiger da als bei der Geburt.

Früher einmal habe ich Untersuchungen darüber angestellt (ined.), in welcher Weise die Lebenserwartung im Laufe der Zeit sich verändern kann, wenn man irgendwelche künstlichen Absterbeordnungen annimmt. Solange man ein nicht überschreitbares Grenzalter postuliert, sind den Schwankungen der Lebenserwartung gewisse Grenzen gesetzt. Es hat mich außerordentlich gefesselt, daß H. SCHUBERT die Kurve der Überlebenden für Bakterien zu entwerfen sucht, die unter Einwirkung eines auf seine Wirkung zu prüfenden Desinfektionsmittels stehen. Die Festsetzung eines absoluten Grenzalters ist bei Bakterien wohl logisch nicht mehr gerechtfertigt. Lassen wir diese Voraussetzung fallen, so werden für die Lebenserwartung Gesetze möglich, die nur schwer vorstellbar sind. Schon im allereinfachsten Fall, der exponentiellen Abnahme $a e^{-kt}$ der Überlebenden (SCHUBERT spricht dann von der Kurve der monomolekularen Reaktion) ist die Lebenserwartung konstant gleich $1:k$. Die Bakterien, die nach 24 Stunden noch am Leben sind, haben die gleiche Aussicht wie die nach 48 Stunden noch vorhandenen. Sollte das widersinnig erscheinen, so gäbe es nur den Ausweg, ein Grenzalter zu postulieren, woran aber SCHUBERT offenbar nicht denkt. Ohne diese Forderung sind sogar Absterbeordnungen konstruierbar, bei denen die Lebenserwartung nicht nur zu Beginn, wie in den Sterbetafeln der Bevölkerungsstatistik, sondern ständig, eventuell sogar über alle Grenzen hinaus, ansteigt. Die potentielle Unsterblichkeit führt also einschneidende Veränderungen herbei, selbst wenn wir nur kurze Zeitspannen hindurch beobachten. Das Thema läßt sich im Rahmen dieses Aufsatzes unmöglich erschöpfen. Es liegt mir nur daran, hiermit auf das machtvolle Werkzeug der sog. biometrischen Funktionen der Bevölkerungsstatistik hinzuweisen, deren Anwendbarkeit keineswegs auf menschliche Bevölkerungen beschränkt zu werden braucht.

Schlußwort.

C. FR. GAUSS hat sein Leben lang den Grundsatz verfolgt, erst dann mit einer Untersuchung an die Öffentlichkeit zu treten, wenn „nichts mehr zu wünschen übrig bleibt“. An diesem strengen Maßstab gemessen, kann die vorstehende Arbeit nicht bestehen. Als kurz vor Kriegsausbruch mich die ehrenvolle Auf-

forderung erreichte, an dieser Stelle über die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie zu berichten, konnte ich mich nur zögernd zur Übernahme entschließen. Denn eigentlich ist es noch zu früh dazu, zu früh in zweifacher Hinsicht. Die feineren statistischen Verfahren beginnen erst, in die Medizin und die Biologie Eingang zu finden. Wir stehen am Anfang. Vielfach läßt sich noch nicht von großen Erfolgen berichten, ich konnte nur die Wege zeigen, auf denen sie sich anbahnen.

Zu früh ist es auch für mich persönlich gewesen, diese Arbeit zu unternehmen. Denn ich stehe mitten in dem Bemühen, auf Fragen der biologischen Praxis ernste, unangreifbare mathematische Antworten zu ersinnen. Die letzten Abschnitte erbringen dafür Belege. Manche Anregung hoffe ich noch geben zu können, ein auch nur vorläufiger Abschluß ist nicht erreicht.

Ernster nehme ich es, daß auch das erste historische Kapitel nicht so vollendet ist, wie ich es wünschte. Aber das übersteigt wohl die Kraft eines Mathematikers. Fast alle modernen Darstellungen der Geschichte der älteren Wahrscheinlichkeitsrechnung gehen auf LAPLACE zurück. Es liegt mir ferne, LAPLACEs wundervollen Essay irgendwie tadeln zu wollen. Seine Bedeutung ist kaum abzuschätzen, noch heute ist die Lektüre ein Genuß. Aber man darf nicht vergessen, LAPLACE denkt als Franzose. Mit dem Briefwechsel FERMAT-PASCAL läßt er die Wahrscheinlichkeitsrechnung beginnen, voll Stolz auf ihren rein französischen Ursprung. Nur bedingt ist das richtig, nur die mathematische Fassung entsteht zum ersten Male in jenen Briefen. Durchdacht sind die Begriffe der Wahrscheinlichkeitslehre zum Teil schon wesentlich früher. Wenn man daraufhin die Schriften der großen Kirchenlehrer prüfte, wird man wohl erstaunlich Belege finden. Ich habe erwähnt, daß der Bologneser Mönch ISIDOR ISOLANI im Jahre 1523 die Aufgabe formuliert, die Quantität der Wahrheit zu messen. Wenig vorher beruft er sich auf THOMAS VON AQUIN. Ich glaube, daß allein dieses Zusammentreffen meine Vermutung bereits zu stützen vermag. Für jeden Hinweis auf Definitionen der Begriffe Zufall und Wahrscheinlichkeit in der theologischen Literatur des Mittelalters werde ich dankbar sein, zumal, wenn Spuren quantitativer Erfassung erkennbar sind.

Bei aller Unvollkommenheit meiner Arbeit hoffe ich doch gezeigt zu haben, daß die Wahrscheinlichkeitslehre eine Disziplin ist, die an die tiefsten Fragen rührt. Gleichzeitig ist sie aber von vielfach noch ungeahnter praktischer Bedeutung, weil sie ein den Lebensvorgängen besonders angepaßtes Denkschema liefert. Es ist zwar richtig, daß die anorganische Natur nach einem bekannten Wort vornehmlich *more geometrico* gebaut ist, ebenso sicher läßt sich aber behaupten, daß der Strom des Lebens *more aleatorio* — nach Art eines Würfelspiels — von Generation zu Generation dahinwagt. Das ist die tiefste Ursache dafür, daß gerade in der Biologie der Wahrscheinlichkeitslehre und der auf ihr aufbauenden Statistik eine große Zukunft beschieden sein wird. Diese fruchtbare Entwicklung mit vorzubereiten, ist mein Wunsch, ist Ziel und Zweck dieser Arbeit!

Anhang.

Anmerkungen zum ersten Kapitel.

- ¹ Nach „SOPHOKLES' Antigone“, metrisch übersetzt von H. VON SCHELLING (meinem Großvater), 2. Aufl., S. 37 u. 38. Berlin 1908.
- ² Alle ARISTOTELES-Zitate entstammen dem 1935 zu Leipzig erfolgten Neudruck von C. PRANTL: „ARISTOTELES' Werke, griechisch und deutsch, Bd. I u. II“; speziell ² II, 73, Z. 9 v. u.
- ³ Ebenda II, 77, Z. 6 v. o.
- ⁴ Ebenda II, 79, Z. 5. v. u.
- ⁵ Ebenda II, 95, Z. 3 v. u.
- ⁶ PROWE, L.: „NICOLAUS COPPERNICUS, Zweiter Band: Urkunden“, S. 319, Z. 2 v. o. Berlin 1884. Das Zitat entstammt der Prima narratio des JOACHIM RHETICUS (erschiene Danzig 1540) und ist im Urtext griechisch; eigene Übertragung.
- ⁷ BIER, A.: „Neue Gesichtspunkte in der Vererbung“, S. 47, Z. 8 v. o. und Z. 16 v. u. Berlin 1938.
- ⁸ MENZZER, C. L.: „NICOLAUS COPPERNICUS: Über die Kreisbewegungen“, S. 26, Z. 13 v. u. Neudruck Leipzig 1939.
- ⁹ Faust I, im Studierzimmer.
- ¹⁰ ARISTOTELES a. a. O. II, 483, Anm. 17; dort näher belegt.
- ¹¹ JOS. SCALIGER pristino ordini suo restituit. Heidelberg 1590. Desgleichen: Interpretatione et notis ac figuris illustravit MICHAEL FAYUS iussu Christianissimi Regis in usum Serenissimi Delphini Parisiis MDCLXXIX. Zitate I, 532 u. IV, 14 u. 16. Eigene Übertragung aus dem Lateinischen.
- ¹² ARISTOTELES a. a. O. I, 33, Z. 2 v. u.
- ¹³ Enthaltene in den Nova Kepleriana, die Keplerbriefe auf der Braunschweigischen Landesbibliothek in Wolfenbüttel I. Herausgeg. in den Abhandl. München Nr. 18 (1933) von W. VON DYCK. Eigene Übertragung aus dem Lateinischen.
- ¹⁴ Die AUGUSTIN-Zitate nach „AUGUSTINUS: Bekenntnisse und Gottesstaat. Ausgewählt von J. BERNHARDT“. KRÖNERS Taschenausgaben, Bd. 80. Leipzig o. J. Speziell ¹⁴, S. 127—128.
- ¹⁵ Ebenda S. 128, Z. 11 v. o.
- ¹⁶ Ebenda S. 262, Z. 5 v. u.
- ¹⁷ Dante „Die Göttliche Komödie“, übertragen von R. ZOOZMANN, S. 343. (III. Paradies, 17. Gesang, Vers 37—40.)
- ¹⁸ Sphaera Mundi authore JOS. BLANCANO Bononiensi e Societate JESU, Bononiae 1620, p. 399.
- ¹⁹ So im Titel einer 1610 erschienenen Streitschrift. Faksimile des Titelblattes in M. CASPAR: Bibliographia Kepleriana“, Tafel 33. München 1936.
- ²⁰ KEPLER, JOH.: „Die Weltharmonik“, übersetzt und eingeleitet von M. CASPAR, S. 269 u. 270/71. München 1939.
- ²¹ Initia doctrinae physicae dictata a. PH. MELANCHTHONE, iterum edita Vitebergae anno MDLXVII. Speziell ²¹ S. 279, Z. 16 v. o.; eigene Übertragung aus dem Lateinischen.
- ²² Ebenda S. 3 u. 4.
- ²³ Faust I, im Studierzimmer.
- ^{24—27} Zitiert nach dem französischen Wortlaut bei L. G. DU PASQUIER: „Le calcul des probabilités“, p. 27—28. Paris 1926; eigene Übertragung; a. a. O. Einzelnachweise.
- ²⁸ Zitiert nach dem französischen Wortlaut bei O. SPENGLER: „Der Untergang des Abendlandes“, Bd. I, S. 184. München 1924; eigene Übertragung.
- ²⁹ CLAUSEWITZ, K. VON: „Vom Kriege“, S. 72, Z. 12 v. o. Leipzig 1917.
- ³⁰ Ebenda S. 23, Z. 15 v. u.
- ³¹ HELMHOLTZ, H. VON: „Vorträge und Reden“, 5. Aufl., Bd. I, S. 178, Z. 7 v. o. Braunschweig 1903.
- ³² Ebenda Bd. II, S. 243, Z. 13 v. u.
- ³³ KOENIGSBERGER, L. VON: „HERMANN VON HELMHOLTZ“, Bd. I, S. 247.
- ³⁴ „LEIBNITZ' Hauptschriften“, herausgeg. von CASSIRER, Bd. II, S. 503.
- ³⁵ Ins Deutsche übertragen nach dem lateinischen Zitat in J. M. KEYNES: „Über Wahrscheinlichkeit“, deutsche Ausgabe von F. M. URBAN, S. 307—308. Leipzig 1926.
- ³⁶ Leipzig 1932, S. 23—24.

³⁷ Die KANT-Zitate entstammen dem Artikel „KANT“ von P. MENZER in dem Sammelwerk „Große Denker, und zwar Bd. II, S. 133—136.

³⁸ Faust zu Wagner beim Osterspaziergang.

Literatur.

- BARTLETT: Sub-sampling for attributes. *Suppl. J. roy. Statist. Soc. Lond.* **4**, 131 (1937).
- BAUR: (1) Rechnerische und mathematisch-statistische Hilfsmittel des Meteorologen. *Meteorologisches Taschenbuch*, Ausgabe IV, S. 33. Leipzig 1939.
- (2) Die Statistik in den Naturwissenschaften. Aus: *Die Statistik in Deutschland nach ihrem heutigen Stand*, Bd. 2, S. 1233. Berlin 1940.
- BAYES: Versuch zur Lösung eines Problems der Wahrscheinlichkeitsrechnung. Herausgeg. von H. E. TIMERDING. *Ostwalds Klassiker Nr. 169*. Leipzig 1908.
- BORTKIEWICZ, v.: *Die Iterationen*. Berlin 1917.
- BRUNS: Wahrscheinlichkeitsrechnung und Kollektivmaßlehre, insbesondere S. 216f. Leipzig 1906.
- CLOPPER and E. S. PEARSON: The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika (Lond.)* **26**, 404 (1934).
- DARWIN: *On the origin of species by means of natural selection*, 1. Aufl. 1859.
- FETCHER: Über die Erblichkeit des angeborenen Klumpfußes. *Arch. Rassenbiol.* **14**, 39 (1922).
- FISHER: (1) Theory of statistical estimation. *Proc. Cambridge philos. Soc.* **22**, 700 (1925).
- (2) Two new properties of mathematical likelihood. *Proc. roy. Soc. Lond. A* **144**, 285 (1934).
- GEPPERT u. KOLLER: *Erbmathematik*. Leipzig 1938.
- HALDANE: The estimation of the frequencies of recessive conditions in man. *Ann. of Eugen.* **8**, 255 (1938).
- and BEDICHEK: A search for autosomal recessive lethals in man. *Ann. of Eugen.* **8**, 245 (1938).
- IDELBERGER: Die Zwillingspathologie des angeborenen Klumpfußes. *Beilageheft Z. Orthop.* **69**, 1 (1939).
- ISIGKEIT: Über die Erblichkeit des angeborenen Klumpfußes. *Arch. orthop. Chir.* **15**, 535 (1927).
- ISTRATI, KICKSCH u. PRIGGE: Experimentelle Untersuchungen über aktive Tetanus-Immunität. III. Mitt. *Zbl. Bakter.* **145**, 233 (1940).
- KÄRBER: Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche. *Arch. f. exper. Path.* **162**, 480 (1931).
- KERMACK and MCKENDRICK: Tests for randomness in a series of numerical observations. *Proc. roy. Soc. Edinburgh* **57**, 228 (1937).
- KOLLER (1): *Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen*. Dresden und Leipzig 1940.
- (2) *Allgemeine statistische Methoden in speziellem Blick auf die menschliche Erblehre*. *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, herausgeg. von GÜNTHER JUST, Bd. 2, S. 112 bis 212. Berlin 1940.
- (3) *Methodik der menschlichen Erbforschung*. *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, herausgeg. von GÜNTHER JUST, Bd. 2, S. 249—309. Berlin 1940.
- LODE: Ein graphisches Verfahren zum Auswerten biologischer Reihenversuche. *Medizin und Chemie. Abh. med.-chem. Forschungsstätten I.G. Farbenindustrie A.G.* **3** (1936).
- MARQUIS DE LAPLACE: *Essai philosophique des probabilités*, 1. Aufl. Paris 1814.
- MEERWARTH: *Leitfaden der Statistik*. Meyers kleine Handbücher Nr. 23. Leipzig 1939.
- MEIER u. HSING: Die Sterblichkeit der Brust- und Flaschenkinder. *Allg. statist. Arch.* **28**, 34 (1938).
- MENDEL: *Versuche über Pflanzenhybriden*. Herausgeg von E. VON TSCHERMAK. *Ostwalds Klassiker Nr. 121*. Leipzig 1901 (6. Aufl. 1940).
- MISES, v.: *Wahrscheinlichkeitsrechnung*. Leipzig und Wien 1931.
- NORTON: Optimum estimation of frequency of heterozygotes. *Ann. of Eugen.* **8**, 402 (1938).
- POISSON: *Recherches sur la probabilité des jugements en matière civile et en matière criminelle*. Paris 1837.
- POLL: (1) *Hilfsmittel für die Erfolgsstatistik*. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1777.
- (2) *Verbesserte und vermehrte Hilfsmittel für die Erfolgsstatistik*. *Med. Welt* **7**, Nr 38/39 (1933).

- PRIGGE: (1) Die Staatliche Prüfung der Diphtherieimpfstoffe und ihre experimentellen Grundlagen. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. **32**, 1 (1935).
- (2) Fehlerrechnung bei biologischen Messungen. Naturwiss. **25**, 169 (1937).
- (3) Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit von Diphtherieimpfstoffen, III. Mitt. Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1478.
- (4) Neue Probleme der Immunbiologie. Klin. Wschr. **1939 I**, 337.
- (5) Experimentelle Untersuchungen über aktive Tetanusimmunität. IV. Mitt. Zbl. Bakter. **145**, 241 (1940).
- u. HARTOCH: Untersuchungen über die Wertbestimmung des Dysenterieserums. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. **23**, 1 (1930).
- u. SCHÄFER: Methoden der Wertbestimmung biologisch wirksamer Substanzen. Arch. f. exper. Path. **191**, 281 (1939).
- RATH: Regina, die schwäbische Geistesmutter. Ludwigsburg und Leipzig 1927.
- REICHENBACH: Wahrscheinlichkeitslehre. Leiden 1935.
- RINGLEB: Mathematische Methoden der Biologie. Leipzig 1937.
- DE RUDDER: Medizinische Bioklimatik 1937. Mschr. Kinderheilk. **72**, 429 (1938).
- SCHÄFER: (1) Über den Fehler des Reihenversuches bei Verwendung nur eines Tieres für jede Dosis der Messungsreihe. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. **37**, 55 (1939).
- (2) Die mathematisch-statistische Bewertung von Stichproben und deren Bedeutung für die Beurteilung von Tierversuchen. III. Mitt. Das Problem der Rückschlußwahrscheinlichkeit. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. **38**, 91 (1939).
- SCHELLING, v.: (1) Note über den Zusammenhang zwischen dynamischer und statistischer Gesetzmäßigkeit. Z. Physik **74**, 140 (1932).
- (2) Auf der Spur des Zufalls. Dtsch. statist. Zbl. **26**, 137 (1934).
- (3) Die Beurteilung der Treffsicherheit von Prognosen. Dtsch. statist. Zbl. **27**, 141 (1935).
- (4) Zur Beurteilung einer neuen diagnostischen Methode. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1768.
- (5) Zur statistischen Beurteilung des Erfolges von Schutzimpfungen. I. u. II. Mitt. Klin. Wschr. **1937 II**, 1691 u. **1938 II**, 1758.
- (6) Fehlerrechnung bei biologischen Messungen. Naturwiss. **25**, 699 (1937).
- (7) Zur Beurteilung von Stichproben. Astronom. Nachr. **264**, 29 (1937).
- (8) Prinzipien der Wertbemessung von biologisch wirksamen Substanzen. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 827.
- (9) Die mathematisch-statistische Bewertung von Stichproben und deren Bedeutung für die Beurteilung von Tierversuchen. II. Mitt. Die Abgrenzung von Mutungsbereichen. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. **37**, 28 (1939).
- (10) Kennzeichen für eine rein zufällige Folge der Werte in einer zeitlich geordneten Beobachtungsreihe. Astronom. Nachr. **269**, 155 (1939).
- (11) Über die exakte Behandlung des Zusammenhanges zwischen biologischen Merkmalsreihen. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. **39**, 35 (1940).
- (12) Fehlerrechnung bei biologischen Messungen. Naturwiss. **28**, 430 (1940).
- (13) Zur Beurteilung einer alternativen Stichprobe von Beobachtungen. Deutsche Mathematik, Bd. **5**, S. 107. 1940.
- (14) Zur Schätzung der Anzahl der eineiigen Zwillinge. Z. menschl. Vererbgslehre **24**, 566 (1941).
- (15) Statistische Schätzungen auf kombinatorischer Grundlage. Z. angew. Math. u. Mech. **21**, 52 (1941).
- (16) Mutungsgrenzen für die Differenz zweier unabhängig voneinander beobachteter Häufigkeiten. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. **41**, 47 (1941).
- SCHUBERT: Über bakterielle Absterbekurven. Erg. Hyg. **22**, 69 (1939).
- SCHULZ: Methodik der medizinischen Erbforschung. Leipzig 1936.
- STEVENS: Estimation of blood-group frequencies. Ann. of Eugen. **8**, 362 (1938).
- THOMPSON: On the confidence ranges for the median and other expectation distributions for populations of unknown distribution form. Ann. math. Statist. **7**, 122 (1936).
- VAN DER WAERDEN: Vertrauensgrenzen für unbekannte Wahrscheinlichkeiten. Ber. sächs. Akad. Wiss., Math.-physik. Kl. **91**, 213 (1939).
- WEBER: Einführung in die Variations- und Erblichkeitsstatistik. München 1935.
- WOHLFEL: Die Diphtheriesuchenwelle in Deutschland und ihre Bekämpfung mittels aktiver Schutzimpfung. Veröff. Volksgesdh.dienst. **52**, H. 7 (1939).

Zusätze bei der Korrektur.

Zu S. 130: Die dort behandelte Aufgabe ist in leicht abgeänderter Form unabhängig bearbeitet worden von E. G. OLDS: On a method of sampling. Ann. math. Statist., Ann. Arbor 11, 355 (1940).

Zu S. 135, Z. 17 v. u.: Die Ziffern des Beispiels sind durch Auszählung einer graphischen Darstellung gewonnen worden, die v. KOERBEL: Mschr. Ohrenheilk. 71, 573 (1937) erstmalig wiedergegeben hat.

Zu S. 141, Z. 14 v. u.: Die Schwierigkeit der Berechnung der mittleren Absterbezeit umgeht R. PRIGGE neuerdings dadurch, daß er nicht die Absterbezeit, sondern die Absterbegeschwindigkeit benutzt. Er definiert sie als das Hundertfache des reziproken Wertes der in Tagen gemessenen Absterbezeit des einzelnen Versuchstieres (Experimentelle Untersuchungen zur Chemotherapie der Tuberkulose. II. Mitteilung. Klin. Wschr. 1941; erscheint demnächst).

III. Die allgemeine ärztliche Organisation in Italienisch-Ostafrika.

Von

IGINO JACONO-Neapel,

Direktor des Instituts für Tropen- und subtropische Krankheiten, R. Universität Neapel.

Gegen Ende des Jahres 1939 wurde ich beauftragt, die sanitären Verhältnisse in Italienisch-Ostafrika zu untersuchen. Bei dieser meiner Reise durch das gesamte Imperium bediente ich mich der mannigfaltigsten Transportmittel, vom Maultier bis zum Flugzeug.

Man hat wirklich zuerst den Eindruck, daß alles, was während und vor dem italienisch-abessinischen Kriege über die ganz unzulänglichen sanitären Verhältnisse in Abessinien geschrieben und erzählt wurde, ins Reich der Fabel gehöre. Wenn man aber alles genau prüft und abschätzt, so kommt man schließlich zu der Überzeugung, daß unsere Arbeit dort ein Wunder vollbracht hat.

Diese unsere Tätigkeit wurde von unserem ausgezeichneten Tropenforscher ALDO CASTELLANI in die Wege geleitet, der als höchster Beirat die sanitären Militär- und Zivileinrichtungen leitete. Ihm folgte darin der Generalinspektor für das Sanitätswesen in Italienisch-Afrika, General ANDRUZZI.

Als man vom Kriegszustande zur friedlichen Organisation jenes Gebiets übergang, traten neue sanitäre Anforderungen mit neuen Gesichtspunkten und neuen Methoden an uns heran, denn der Verkehr hatte sich beträchtlich gehoben und mit ihm war die Zahl der Arbeiter gewachsen. Außerdem verlangte das Zivilleben einen ständigen Wohnsitz der weißen Bevölkerung in jenen Gegenden, eine engere Berührung mit den Eingeborenen und die Entfaltung eines kolonialisatorischen Gesamtprogramms sowie des Handels.

Vor allem aber wurden die Militär- und Zivil-Sanitätsbehörden vor eine ernste und schwierige Nachkriegsaufgabe gestellt, nämlich mehr als eine halbe Million Soldaten und Zivilisten ins Vaterland zurückzubefördern. Es handelte sich darum, eine beträchtliche Menschenmenge aus den entlegensten Ortschaften in die Haupteinschiffungshäfen zusammenströmen zu lassen und dabei zu verhindern, daß möglicherweise offene oder verborgene Ansteckungskrankheiten sich einschleichen und daß so irgendwo, besonders bei der Ankunft in Italien, Verbreitungsherde entstehen könnten. Diese Aufgabe wurde in bewundernswürdiger Weise gelöst und ohne daß es im wesentlichen zu unangenehmen Auftritten gekommen wäre, die Grund zu Beunruhigung oder Sorge gegeben hätten.

Nachdem der sanitäre Kampf von 1936 siegreich beendet und die militärische durch eine Zivil-Gesundheitsbehörde ersetzt worden war, begann die große Organisationsarbeit, die im großen und ganzen schon vorher festgelegt und Begonnenes fortsetzte.

Die Aufmerksamkeit des Gesundheitsinspektors richtete sich nun auf die mannigfaltigsten Probleme, darunter besonders auf das der klimatischen Anpassung, und dann auf einige Krankheiten mit epidemischem Verlauf.

Eine wichtige Frage ist ja die Akklimatisierung unserer Landsleute in jenen Gegenden, wenn man nämlich darunter nicht die passive Anpassung des Individuums an die veränderten Lebensbedingungen in anderer Umgebung versteht, sondern vielmehr die aktive Reaktion des Organismus, aus der neue wechselseitige und soziale Beziehungen entstehen, so daß eine volle Wirksamkeit der Körper- und Geisteskräfte ermöglicht wird.

Wir können erst dann von klimatischer Anpassung reden, wenn das Klima nicht mehr aufreizend auf den menschlichen Organismus wirkt, und wenn sich neue Reflexe einstellen, die sog. PAWLOWSCHEN Bedingungsreflexe, mit denen sich neue Gewohnheiten, Tätigkeitsformen und Gebräuche eng verbinden. Mit ihrer Hilfe tritt der Organismus in einen Zustand völliger, den veränderten Lebensbedingungen angepaßter Selbstsicherheit ein.

Auf Grund dieser Erwägungen kommt man zu dem Schlusse, daß die völlige Unterhaltung eines Heeres von 500000 Soldaten und dazu 100000 Arbeitern während des abessinischen Krieges in den Tropen, ohne daß der Kampf- und Arbeitswert über 1 Jahr lang auch nur geschwankt hätte, zwar ein unvergleichliches Beispiel von Anpassungsfähigkeit unserer Rasse darstellt, aber doch noch nicht das, was man unter Akklimatisierung zu verstehen hat.

Das Problem der klimatischen Anpassung kann erst dann gelöst werden, wenn man die biologische Wirkung des Tropenklimas auf den menschlichen Organismus und ferner die Rückwirkung des Organismus selbst auf die veränderte Umwelt gründlich kennen gelernt hat.

Vom praktischen Standpunkte aus gibt es zwei Kennzeichen, an denen man die erfolgte Akklimatisierung messen kann, nämlich das Arbeitsergebnis und die Lebensfähigkeit der eingewanderten Bevölkerung durch Generationen hindurch.

Diese beiden Merkmale können bis heute für eine leichte Klimaanpassung unserer Landsleute an jene Gegenden sprechen.

Nach hier eingegangenen Beobachtungen sind in der Tat die Arbeitsergebnisse und die Wirksamkeit des Italieners in fast allen Teilen des Imperiums gut, und die Fortpflanzung und der Gesundheitszustand der Nachkommenschaft scheinen nicht geschädigt oder irgendwie in Frage gestellt zu sein.

Es sei auch hervorgehoben, daß von der Generalregierung Italienisch-Ostafrikas nützliche Vorkehrungen in der Anpassungsfrage getroffen worden sind. Sie bestehen in der Auswahl von Wohngegenden mit erträglicher Temperatur in den heißen Niederungen, in hygienischen Ratschlägen beim Bau neuer Häuser, in einem bewunderungswürdigen Straßennetz, in einer Arbeitsverteilung, die vor allem darauf hinzielt, den Weißen schwerer Muskelarbeit zu entheben. Dazu kommen noch die Vorschläge unserer Gesundheitsbehörden bei der Auswahl nicht nur des Besiedlungsgebiets, sondern auch der Ansiedler selbst je nach ihrer Eignung für die verschiedenen Gegenden.

Schließlich soll noch eine Zentrale für das Studium der Akklimatisierung in Addis-Abbeba geschaffen werden, die direkt dem Nationalen Rat für Forschungen unterstellt sein wird. Die aus diesem Institut hervorgegangenen Studien werden uns die Richtlinien für eine noch erfolgreichere Anpassung zeigen und uns eine

Nachprüfung des bisher auf dem Gebiete der Akklimatisierung Erkrankten und Erreichten ermöglichen.

Auf dem Felde der sanitären Aufgaben war unsere Kenntnis nicht weniger dunkel. Man kannte wohl die schweren Pocken-, Dermotyphus-, Malaria- und Rückfallfieber-Epidemien, wußte auch um die große Verbreitung der Lepra, des Trachoma und der Geschlechtskrankheiten, aber der wirkliche Krankheitsverlauf dieser Infektionen und die Ursachen des epidemischen Charakters waren sicherlich nicht durchweg bekannt. Deshalb wurden nicht nur Krankenhäuser, Polikliniken und Forschungslaboratorien eingerichtet, sondern auch für die Verpflanzung unseres Volkes in großem Stil ins Imperium notwendige sanitäre Einrichtungen geschaffen. Dazu gehören sanitäre Patrouillen, Reiseärzte, fliegende Ambulanzen und große Sanitätskolonnen, das alles zu dem Zwecke geschaffen, unzuträgliche Gesundheitseinrichtungen zu verbessern und Krankheitsherde auszurotten, nötige Hilfe auch in die entlegensten Winkel des Imperiums zu bringen und außerdem die Grundlagen für weitere Verbesserungs- und Fürsorgeprogramme zu schaffen.

Diesen ersten Maßnahmen gesellten sich weitere zu, die bald eine genaue Einsicht in die Verteilung der Krankheiten und eine geeignete Vorbereitung zu ihrer Bekämpfung gestatteten.

So wurden in jedem Regierungsbezirke Militär- und Zivilkrankenhäuser und solche für Eingeborene geschaffen, ferner Stationen für Mütter- und Kinderfürsorge, Lepraheime, Entwässerungsanlagen, Polyambulanzen, Speziallaboratorien, Apotheken, Anstalten zur Bekämpfung der Syphilis, Hygienebehörden mit Laboratorien. Dabei ließ man nicht die großen Epidemien und Tropenkrankheiten außer acht, wie vor allem die Malaria, den Hauttyphus, die Geschlechtskrankheiten, das Rückfallfieber, die Blattern und die Augenkrankheiten.

Flecktyphus. Bekanntlich ist der Flecktyphus eine epidemische Krankheit, die in einigen Gegenden bei den Eingeborenen des Imperiums vorkommt. Schätzungsweise gab es im italienisch-abessinischen Krieg im Heere des Negus mindestens 20000 Fälle davon; in unserem Heere kam dagegen nicht ein einziger Fall vor.

Diese hervorragenden Resultate waren einer umsichtigen Einzelhygiene von seiten unserer Truppen zu verdanken, aber auch einer weitgehenden sanitären Überwachung, die für Truppenverschiebungen sorgte und vorbeugende Maßnahmen traf.

Das Gebiet, wo die Seuche endemisch auftrat, waren hauptsächlich einige Örtlichkeiten von Scioa und Amara. Bisweilen wurde aus diesen endemischen Zonen die Infektion in andere Örtlichkeiten übertragen, ohne daß sich jedoch beständige Herde gebildet hätten.

Die Arbeit der Regierung gegen den Flecktyphus ist wirklich bewundernswert gewesen und läßt sich nicht nur an den Rundschreiben oder vorgeschlagenen und durchgeführten Maßnahmen abmessen, sondern vielmehr an den Ergebnissen, die jeder Beobachter feststellen kann. Diese Seuche darf heute in den Hauptverbreitungsgebieten nur noch als eine reine Eingeborenenkrankheit angesehen werden, und auch das nur als Krankheit mit sporadischem, aber nicht mehr epidemischem Charakter.

Die Vorkehrungen der Regierung gipfeln in verschiedenen Einrichtungen, die zur Vorbeugung dienen sollen. Von ihnen sind besonders zu nennen: Das *Institut für das Studium und die Verhütung der Rickettsia* und die *Kraftwagenabteilung zur Melioration und Flecktyphusverhütung*.

In einigen Gegenden wurden gründliche Maßregeln getroffen, wo die Herde in Ansammlungen schmutziger Baracken bestanden, die europäische Bauten vorstellen sollten. Man brach sie einfach ab und ersetzte sie durch moderne Wohnungen.

Zu den Vorbeugungsmaßnahmen gehören auch die beiden Quarantänelager in Mai-Habar für Zivilisten und in Nefasit für Soldaten. Diese zwei Filter sind von größter Wichtigkeit, denn sie sammeln die Rückwanderer, die dort einer Desinfektion des Körpers und der Kleidung unterzogen werden und für 14 Tage oder auch länger unter ärztlicher Aufsicht verweilen müssen.

Das Institut für das Studium der Rickettsia soll die geographische Verbreitung und ihren epidemischen Charakter dauernd überwachen. Es hat aber auch die Aufgabe, den Impfstoff gegen den Flecktyphus herzustellen und alle mit solchen Krankheiten zusammenhängenden Fragen zu lösen.

Am besten läßt sich die Impfwirkung an den Personen studieren, die die infizierten Läuse nähren. Um den Impfstoff zu erhalten, muß man auf dem Darmwege Tausende von Läusen mit Rickettsia infizieren, dann mit Mikroapparaten das Eingeweide der Insekten herausnehmen, emulsionieren, dosieren — zu jeder Impfdosis gehören wenigstens 30 Läuse — unschädlich machen und dann dem menschlichen Körper einimpfen. Die infizierten Läuse müssen indessen mit Menschenblut ernährt werden, sonst gehen sie in wenig mehr als einer Woche ein. Dazu dient ein besonderes Eingeborenenpersonal, das man zur Vorbeugung geimpft hatte. Diese Leute unterziehen sich fast täglich der Nahrungsabgabe an die infizierten Läuse, und es ist nie unter ihnen ein Fall von Ausschlagtyphus vorgekommen.

Der Kampf gegen den Flecktyphus geht weiter und spielt sich auf Grund epidemischer und Laboratoriumsuntersuchungen ab, die eine recht genaue Umschreibung der kleinen epidemischen Herde in den verschiedenen Gebieten gestatten und eine bessere Bewertung einiger Fragen gewährleisten, die sich auf das Krankheitsbild, die Pathologie der Infektion und die Immunität gegen sie beziehen.

Was die Bekämpfung kleinerer Flecktyphusepidemien unter den Eingeborenen anbetrifft, so wird sie von den örtlichen Gesundheitsbehörden mit lobenswertem Nachdruck und größtem Eifer durchgeführt. Davon zeugen eine Reihe von Sanierungsstationen, die man in den am schwersten betroffenen Örtlichkeiten angelegt hat, und der fliegende Kraftwagendienst, der demselben Zwecke und der Vorbeugung gegen den Flecktyphus dient.

Diese Hilfe besteht in Kraftwagen, die Kessel und Heizvorrichtungen für Warmwasser enthalten, ferner verschiedene Duschen und einen Desinfektionsofen für Bekleidungsstücke. Ein solcher Hilfsdienst leistet die wertvollste Arbeit wegen der Schnelligkeit und Sicherheit, mit der auch in weit von den Organisationsmittelpunkten gelegenen Ortschaften nicht nur Vorkehrungen gegen den Flecktyphus getroffen, sondern auch eine nützliche Propaganda zur Körperpflege getrieben werden können. Die bisher gegen diese Krankheit ergriffenen Maßnahmen können die Regierung beruhigen.

Malaria. Die Malaria stellt eines der wichtigsten Probleme im Sanitätswesen des Imperiums dar, und zwar wegen ihres Einflusses auf die wirtschaftlichen, gesellschaftlichen und politischen Verhältnisse. Die Entwicklung von Ackerbau, Industrie und Handel ist in manchen Teilen des Imperiums dem stärkeren oder schwächeren Auftreten der Malaria unterworfen. Sie hängt von dem Ringen mit der Seuche ab, das darauf hinzielt, sie in den Grenzen zu halten, die eine dauernde Kolonisation und ein Zusammenarbeiten der Einwanderer mit den Eingeborenen erlauben.

Obwohl die in Italien gegen die Malaria erlassenen gesetzlichen Bestimmungen, wie man jenseits der Alpen festgestellt hat, „eine wertvolle Quelle sind, aus der alle Länder mit Erfolg schöpfen können“, kann man sie nicht so ohne weiteres auf unsere Tropenländer anwenden.

Im Raume des Imperiums mußte man von anderen Erwägungen ausgehen und dabei die gewaltige Ausdehnung, die geringe Bevölkerungsdichte und die Notwendigkeit einer raschen Sanierung einiger Gegenden vor anderen in Rechnung stellen, dabei aber nicht die wirtschaftliche Ausnutzung aus den Augen verlieren. Vor allem aber war eine erschöpfende Kenntnis der geographischen Verteilung der Malaria unumgänglich notwendig, ferner das Studium ihrer Beziehung zum Vorkommen der Anopheles und ihrer besonderen Lebensweise in diesem Gebiet, sowie eine Prüfung der Krankheitsverbreitung unter der betreffenden Bevölkerung. Diese Aufgabe wurde und wird noch von erfahrenen Spezialärzten der Gesundheitsbehörde gelöst und von besonderen Studienzentren aus sorgfältig überwacht. Außerdem werden auf häufigen wissenschaftlichen Reisen Untersuchungen angestellt. Sie gehen vom Malaria-Zentralinstitut in Rom aus, das von einem der tüchtigsten Malariaforscher, Senator Prof. GIUSEPPE BASTIANELLI, geleitet wird. Der größte Teil des Imperiums ist bereits auf die Malariafrage hin untersucht worden.

Die Malaria läßt sich leicht in Orten bis zu 1800 m über dem Meeresspiegel treffen, wenn die Lebensbedingungen für die Anopheles günstig sind; schwieriger läßt sich das Malariavorkommen in Höhen bis zu 2000 m begreifen, während es über dieser Höhenlinie eine Seltenheit wird.

Die bisher festgestellten Malariamücken sind:

Anopheles gambiae, *A. funestus*, *A. d'thali*, *A. pretoriensis*, *A. turkudi*, *A. mauritanus*, *A. cinerens*, *A. chrystji*, *A. demeilloni*, *A. garhnamii*, *A. rhodesiensis*, *A. squamosus*, *A. walschi*.

Der erste schnelle Überblick über das Krankheitsbild der Malaria gab eine genaue Einsicht in die Kampfesart, die man in jenen Strichen anzuwenden hatte, die wegen der Bevölkerungsdichte, des Ackerbaus, des Handels, des Militärwesens und des Bergbaues besonders wichtig sind. So wurde es uns auch möglich, mit strenger Methode und beachtenswerter Energie einen Antimalariafeldzug auf vorbeugender Grundlage zu unternehmen. Das Ergebnis war denn auch ein beträchtlicher Rückgang der Krankheit bei den Eingeborenen, ein kaum noch zu beachtendes Vorkommen bei den Weißen, die in den am heftigsten betroffenen Gegenden wohnen.

Man kann wirklich sagen, daß die Generalregierung von Italienisch-Ostafrika das Problem der Malariabekämpfung auf wissenschaftlicher Grundlage entwickelt hat, und zwar nach genauer Abschätzung der örtlichen Epidemie-

verhältnisse. Nun werden die wissenschaftlichen Ergebnisse in der Praxis als Waffen benutzt (wobei besonders Antimalariaapotheken und Ambulanzen wertvolle Dienste leisten), um in den einzelnen Dörfern die zur Malariavertilgung notwendigen Maßregeln zu ergreifen. Unter den bisher geschaffenen Einrichtungen seien genannt:

a) Antimalaria-Zentralen, von denen es drei gibt, in Addis Abeba, Asmara und Mogadiscio. Jede dieser Zentralen ist einem Malariaspezialisten unterstellt und verfügt außer einem festen Laboratorium zur Erforschung von Malariafragen über eine ambulante Ausrüstung.

b) Antimalariastationen. Sie werden von einem Arzte geleitet, der Mittel zur Diagnose, Vorbeugung und der Heilung der Malaria hat.

c) Antimalariaabordnungen. Sie sollen in einem bestimmten Rahmen die Wirksamkeit der Malariaverhütung und -Heilung nachprüfen und vertreten, besonders die Interessen von Siedlungsgesellschaften, Bergbauzentren usw.

d) Antimalariaapotheken. Sie sind vor allem zur Verteilung von Chinin da.

e) Ambulanzen. Es sind Antimalariakaravanen mit vollständiger Ausstattung; sie verfügen über Kraftwagen mit Zelten, beweglichen Laboratorien und Ambulatorien, außerdem über tragbare Ausrüstungen für Maultiere und Kamele.

So können sie alle Ortschaften erreichen und sich dort so lange aufhalten, bis die nötige klinische und parasitologische Gesamtuntersuchung fast der ganzen Bevölkerung vorgenommen worden ist.

Der Vorbeugung dient der Kampf gegen die Vermehrung der Mücken und gegen ihre Stiche mit den gewöhnlichen Mitteln, besonders mit Chinin in Tagesdosierungen von 0,60 g, und zwar Chininbisulfat oder Chininbichlorhydrat. Zur Heilung werden Chininsalze in Tagesdosen von 2—3 g für die erste Woche und dann von 1,50—2 g für einen Monat oder länger vorgezogen. Oft schiebt man in die Chininkuren solche von synthetischen Präparaten ein (Italchin, Chemiochin, Atebrin).

Die bisher in der Malariabekämpfung erzielten Ergebnisse sind ausgezeichnet, so daß ich zu der Überzeugung gekommen bin, daß die daraus entstehenden wirtschaftlichen Vorteile alle Erwartungen übertreffen werden, falls die von der Obersanitätsbehörde getroffenen Anordnungen ununterbrochen und mit Bewilligung der unbedingt erforderlichen Mittel befolgt werden.

Geschlechtskrankheiten. Die Geschlechtskrankheiten stellen die Gesundheitsbehörde vor eine schwere Aufgabe, aber auch gegen sie ist der Kampf mit Vorsichts- und Heilmethoden ausgezeichnet organisiert und wird energisch durchgeführt, wobei vor allem die Anordnungen und die Überwachung von seiten der Syphilisabteilung der Obergesundheitsbehörde wertvolle Dienste leisten und schon geleistet haben.

Außer der Einrichtung unter Aufsicht stehender Bordelle, von Syphilisheilanstalten und Ambulatorien in jedem größeren Orte des Imperiums, die alle der staatlichen Gesundheitsbehörde unterstellt sind, wird großer Wert auf besonderen Überwachungsdienst und Syphilisberatung gelegt. Besonders die Kolonialärzte entfalten eine ebenso ausgedehnte wie nützliche Tätigkeit, und zwar durch eingehende Vorschläge für Vorsichtsmaßregeln und durch sorgfältige Überwachung der Prostituierten, die alle einen besonderen Personalausweis

haben müssen. Die Überwachung wird gewissenhaft und beständig auch in den kleinsten Dörfern der Umgegend durchgeführt. Außerdem sind Sittenstreifen der Karabinieri und der Kolonialpolizei unterwegs, um sich herumtreibende oder verdächtige Weiber aufzugreifen und den Ambulatorien zur Feststellung vorzuführen. Große Aufmerksamkeit wird auch der Registrierung zugewendet, wodurch man die Identifizierung der Prostituierten, eine Nachprüfung ihres Gesundheitszustandes und die umgehende Anwendung von Heil- und Vorbeugungsmitteln möglich macht.

Bei solchen Vorsichtsmaßnahmen sind hin und wieder begegnende unliebsame Vorfälle ausschließlich auf heimlichen Verkehr zurückzuführen.

Die heimliche Prostitution kommt vor allem auf den Straßen und in den kleinen Dörfern vor, die an den großen Verkehrswegen liegen und wo die Anlockung der Reisenden gewöhnlich Erfolg hat. Es versteht sich, daß hier die amtlichen Maßnahmen an Wert verlieren, wenn die Leute nicht ihren negativen Hang zur Übertretung und das Nicht-verstehenwollen der Gefahr und des Werts der Vorsichtsmaßnahmen aufgeben. Glücklicherweise läßt sich aber feststellen, daß die Zahl der Geschlechtserkrankungen sich immer weiter vermindert, so daß sie in den Hauptorten gar keine Rolle mehr spielt und auf keinen Fall größer als in den europäischen Großstädten ist.

Augenkrankheiten. Man kann sie in zwei Gruppen einteilen: Ansteckende und nicht ansteckende. Zur ersten Gruppe gehören Trachoma und akute katarhale Conjunctivitis in weitem Sinne. Besonders hierfür hat die Regierung in den einzelnen Bezirken eine Augenbehandlung geschaffen, die in Krankenhausabteilungen, Ambulatorien, in den Schulen, Werkstätten, Gemeinschaftswohnungen und Gefängnissen ausgeübt wird. Besondere Aufmerksamkeit verdient die Einrichtung einer okulistischen Kraftwagenambulanz, die alle Randlandschaften bereist und nicht nur für Krankenbehandlung sorgt, sondern auch den weit entfernt wohnenden Ärzten Anleitung und genaue Weisungen für die Diagnose, die Heilung und Verhütung der Augenkrankheiten gibt.

Kaum mehr als drei Jahre sind seit unserer Eroberung vergangen, und von der sprichwörtlichen Ungastlichkeit Äthiopiens und von den schweren dort herrschenden Seuchen bleibt nichts als eine folkloristische Erinnerung übrig.

Bei meiner Fahrt durchs Imperium hatte ich überall Gelegenheit, die von der Generalregierung gemachten Riesenanstrengungen festzustellen. Sie wurden angewandt, um zuerst einmal gegen alle Krankheiten Front zu machen und dann die auszurotten, die eng mit dem absoluten Mangel an hygienischem Sinn und mit den Unsitten und schlechten Gewohnheiten der Eingeborenen zusammenhängen.

Diese bewunderungswürdige Arbeit wurde auf Grund eines einheitlichen Programms begonnen und vollbracht, das auch darauf abzielen mußte, im eroberten Territorium eine endgültige Verwaltung zu gestalten. In dieser Absicht wurde ein ausgedehntes Straßennetz geschaffen, das sich immer dichter zieht. Es bildet zusammen mit dem raschen Flugverkehr die sicherste Grundlage für eine wirksame und dauerhafte wirtschaftliche Durchdringung und zugleich für die schnelle Entfaltung des Gesundheitswesens. Die Straßen gewähren ein schnelles Fortkommen der Kraftwagen, um für Heilung und Vorbeugung von Krankheiten zu sorgen. Wenn man außerdem daran denkt, daß schon

überall Krankenhäuser, Ambulatorien und Unfallstationen bestehen und noch weiter errichtet werden, so versteht man, wie es möglich war, eine Organisation zu schaffen, die in so kurzer Zeit den Gesundheitszustand des Landes völlig verändert hat.

Heute durchfährt man alle Hauptorte des Imperiums, alle Eingeborenen-dörfer, alle von uns geschaffenen Siedelungen, ohne daß der beobachtende Arzt auf Epidemien oder ansteckende Krankheiten stieße. Der Gesundheitszustand der weißen Bevölkerung im Imperium läßt nichts zu wünschen übrig. Die Anfälligkeit und die Sterblichkeit infolge von Krankheiten zeigen eine kaum nennenswerte Ziffer; die Akklimatisierung ist erfahrungsgemäß im ganzen Lande als vollendete Tatsache zu betrachten, während unsere Siedlungstätigkeit immer größere und festere Formen annimmt.

Die bewunderungswürdige Schöpfung unserer Regierung ist vor allem auch der Beihilfe unserer Kolonialärzte zu verdanken, und unter ihnen besonders den Reiseärzten und denen, die an den äußersten Grenzen des Imperiums ihre Tätigkeit ausüben. Durch ihre wertvolle und selbstlose Arbeit haben sie auch zu einem beachtenswerten politischen Erfolge beigesteuert, nämlich zur Befestigung und Mehrung unseres Ansehens.

Vor nicht allzu langer Zeit pflegte ein alter Kolonial-Truppenkommandeur einer Nation mit reichem Besitze am Äquator seiner Regierung zu sagen: „Gebt mir einen Arzt, und ich gebe euch dafür ein Regiment zurück“.

In diesem Satze ist der Wert des Arztes zusammengefaßt, der seine Tätigkeit unter der Eingeborenenbevölkerung der Tropenländer ausübt, der Wert unseres Kolonialarztes, der als schlichter und unbekannter Held schweigend dient, im Namen des Königs und Kaisers und auf Befehl des Duce, des Vaterlandes und der Kultur.

Lepra. Die Leprabekämpfung ist so erfolgreich gewesen, daß man jetzt selten unter den Kranken, die sich in den Polikliniken zur ärztlichen Untersuchung stellen, einige Leprakranke findet.

Bei Einrichtung der Zivilbehörden ging man sofort der Lepra zu Leibe, wobei man sich an folgende Richtlinien hielt: Absonderung des Kranken, um die Ansteckung zu verhüten, und seine Aufnahme und Pflege aus humanitären Gründen. Besonderes Lob verdient die Schaffung der Aussätzigenheime in Selaclacà und Addis Abeba, wo zu den Tucul Felder gehören, so daß die Kranken dort Arbeit haben. Diese Institute dienen auch dem besonderen Zwecke, den Aussatz gründlich zu erforschen. Das Lepraheim in Selaclacà verdankt seine Entstehung der Anregung des Souveränen Malteserritterordens und wurde unter großzügiger Beihilfe des Ministeriums für Italienisch-Ostafrika und der Behörden des Imperiums geschaffen.

Diese Anstalt besitzt auch ein Reservat zur Aufnahme von kleinen Kindern Aussätziger, bevor sie durch Verweilen in der Familie angesteckt werden, und von schon größeren, die die Ansteckung verschont hatte. Interessant ist die Ackerbaukolonie in ihrer Einrichtung. Sie besteht aus drei Dörfern von Tucul, von denen jedes 600 Eingeborene beherbergen kann. Dort können sich ganze Familien je nach der Auswahl zusammentun, die nach dem Stande und dem Fortschreiten der Krankheit, sowie auf Grund der einem jeden zugewiesenen Arbeit getroffen wird.

In den anderen Bezirken gibt es Lepraheimstätten, die nach ähnlichen Grundsätzen eingerichtet sind und geleitet werden.

Blattern. In keiner der von mir bereisten Gegenden ist mir je auch nur ein Fall von Blattern gezeigt oder gemeldet worden, weder als Epidemie noch als Einzelvorkommnis, nicht bei Europäern und nicht bei Eingeborenen. Es sei dabei an die Tatsache erinnert, daß die Pocken noch in den ersten beiden Jahren nach unserer Besetzung unter der Eingeborenenbevölkerung aufräumten.

Ein so günstiges Ergebnis ist sicher der Massenimpfung zu verdanken, die überall von den Ärzten vorgenommen wurde, besonders aber von den Impfungs-karawanen, die in Wirklichkeit das beste Mittel zur Beseitigung der Infektion darstellen.

Diese Impfkolonnen bearbeiten rasch auch die entlegensten Dörfer des Imperiums und vollführen ihre Aufgabe ohne Unterlaß mit voller Zustimmung der Eingeborenen, die in der Impfung das sicherste Mittel zur Verhütung der Krankheit anerkennen.

IV. Das Schlamm- oder Feldfieber.

Von

J. KATHE-Breslau.

Direktor des Staatl. Medizinal-Untersuchungsamtes Breslau.

Mit 27 Abbildungen.

Inhalt.

| | Seite |
|--|---------|
| 1. Geschichtliches | 159—162 |
| 2. Das Krankheitsbild des Schlamm-Feldfiebers | 162—171 |
| Vielgestaltigkeit S. 163. — Initialsymptome S. 163. — Muskelschmerzen, besonders in den Waden S. 163. — Episkleritis S. 163. — Temperatur S. 164. Kreislauf S. 166. — Milz-, Leberschwellung S. 166. — Nierenstörungen S. 166. — Darmerscheinungen; peritonitische Reizung S. 167. — Exanthem S. 167. — Blutbild S. 168. — Cerebrale, meningeale Reizerscheinungen, Meningitis S. 169. — Augenkomplikationen S. 170. | |
| 3. Dem Schlamm-Feldfieber verwandte Leptospirosen | 171—175 |
| Unitarische, dualistische Auffassung S. 171. — Siebentage-, Herbstfieber S. 172. — Sonstige kurzfristige Leptospirosen in tropischen Gebieten und in der gemäßigten Zone S. 172. — Canicola-Infektionen S. 175. | |
| 4. Die Ätiologie des Schlamm-Feldfiebers | 175—183 |
| Erreger: Erste Funde in Deutschland, in Rußland S. 175. — SCHÜFFNERS Einteilung der Leptospiren S. 180. — Umwandlung der Wasserleptospiren in pathogene? S. 182. | |
| 5. Pathologisch-anatomische Befunde | 183—184 |
| 6. Epidemiologie | 184—201 |
| Sporadische, Gruppenerkrankungen S. 184. — Epidemien. Bedeutung des Bodens in Verbindung mit meteorologisch-klimatischen Faktoren S. 187. — Einzelne Epidemien, besonders in Schlesien S. 189. — „Virusreservoir“ für Leptospiroten nach SCHÜFFNER S. 194. — Exogene Dauerexistenz der Leptospira grippotyphosa S. 196. — Verbreitung des Schlamm-Feldfiebers in Deutschland, in Schlesien (Karten) S. 197. — Künstliche Infektionen beim Menschen S. 200. | |
| 7. Der mikrobiologisch-serologische Nachweis des Schlamm-Feldfiebers . . . | 201—215 |
| Mikroskopische Feststellung des Erregers S. 201. — Die Blutkultur S. 202. — Differenzierung gewonnener Stämme durch monovalente Immunsere (Agglutination-Lysis, RIECKENBERG-Phänomen) S. 204. — Antikörpernachweis im Krankenblut (Agglutination-Lysis, Komplementbindung, Gerinnungsreaktion); lebende, formolisierte Kulturen als Antigen S. 210. | |
| 8. Therapie (symptomatische, unspezifische, spezifische) | 215—217 |
| 9. Schlamm-Feldfieber als Berufskrankheit (versicherungsrechtliche Stellung) | 217—218 |
| 10. Vorbeugende Maßnahmen. Amtliche Meldepflicht | 218—220 |
| Literatur | 220—225 |

1. Geschichtliches.

Das *Schlammfieber* war ebenso wie der ihm verwandte *Morbus Weil* schon Jahrzehnte lang bekannt, ehe es gelang, seine Ätiologie durch den Nachweis des Erregers zu klären.

Ein gewaltiger Seuchenausbruch, von dem 1891 nach großen Überschwemmungen einige deutsche Stromgebiete heimgesucht wurden, gab zum ersten Male Anlaß zu einer wissenschaftlichen Bearbeitung der Seuche, die in Bayern als „Erntefieber“, in anderen Gegenden als „Überschwemmungs-“, als „Sumpf-“ oder „Wasserrfieber“ bezeichnet wurde.

Die hierbei angestellten rückschauenden Ermittlungen zeigten, daß es sich nicht um eine neue Krankheit handelte. GLOBIG hat schon 1890 unter Heeresangehörigen in *Lehe* eine Fieberepidemie nach Baden in offenem Gewässer beobachtet, bei der es sich, nach den klinischen Erscheinungen zu urteilen, nur um Schlammfieber gehandelt haben kann. DIETRICH erwähnt in seinem Bericht über die Schlammfieberepidemie des Jahres 1891 im Gebiete der *Schwarzen Elster*, daß die gleichen Erkrankungen dort schon 1889 und 1890 beobachtet worden seien. SCHULTES Nachforschungen bei älteren Ärzten anläßlich der Massenerkrankungen an Schlammfieber nach den großen Überschwemmungen in *Schlesien* im Sommer 1891 ergaben, daß auch im August 1880 nach Überschwemmungen derartige „Wechselfieber und Gastricismen“ aufgetreten seien. GERHARD und RUBNER berichten in ihren „Superarbitrium der Königl. Wissenschaftlichen Deputation für das Medizinalwesen“ über „Die im Odergebiet 1891 beobachtete Schlammkrankheit“, daß Dr. KORNFELD in *Grottkau* (Bez. Oppeln) bereits 1882 das epidemische Auftreten einer solchen Krankheit festgestellt habe.

In älteren schlesischen Chroniken finden sich Hinweise auf Fieberepidemien nach Überschwemmungen, die in Schlesien infolge seiner orographischen Verhältnisse besonders häufig waren; doch wird man durch geschichtlich-medizinische Forschungen kaum noch zur Klarheit über die Frage kommen, ob es sich hierbei wirklich um Schlammfieber gehandelt, um typhöse Affektionen oder um Malaria, unter der in früheren Zeiten die Gebiete der Oderniederung erheblich zu leiden gehabt haben.

Bis 1880, zum mindesten aber bis 1882 reichen zuverlässige Beobachtungen über das Schlammfieber hier in Schlesien zurück. Es widerspricht jedoch nichts der Annahme, daß es sich um eine alte Seuche handelt, deren vielgestaltiges Krankheitsbild die scharfe Abgrenzung gegenüber anderen fieberhaften Erkrankungen lange sehr erschwerte. Erst die mikrobiologischen Untersuchungsverfahren brachten uns da sicheren Boden unter die Füße.

Der *Seuchenausbruch von 1891*, der umfangreichste, den wir seither in Deutschland erlebten, mit dem das wissenschaftliche Schrifttum über das Schlammfieber beginnt, fand seine zusammenfassende Darstellung in einer als klassisch zu bezeichnenden Arbeit des Internisten FRIEDRICH MÜLLER, des damaligen Leiters der Breslauer Medizinischen Univ.-Poliklinik. Ihr war bereits der erwähnte amtliche Bericht von GERHARDT und RUBNER vorausgegangen.

Wenn wir auch heute wissen, daß das sog. *Schlamm- oder Feldfieber* — diese letztere Bezeichnung wurde 1938 von RIMPAU, SCHLOSSBERGER und KATHE in einer gemeinsamen Arbeit vorgeschlagen — an sich keineswegs Überschwemmungen des betreffenden Gebietes zur unerläßlichen Vorbedingung hat, so unterliegt doch der ursächliche Zusammenhang zwischen den großen Seuchenausbrüchen und derartigen *Wasserkatastrophen* keinem Zweifel. Schlesien ist wie kein anderes Gebiet des Reiches auf Grund seiner orographischen Verhältnisse Überflutungen seiner Niederungen ausgesetzt. Daher ist es verständlich, daß gerade hier neben *Einzelfällen* und *Gruppenerkrankungen* das *Massenauf-*

treten von Schlammfieber nach *Überschwemmungen* beobachtet wurde, während z. B. in *Bayern* mit seinen im allgemeinen günstigeren Stromverhältnissen bisher sich mehr Gelegenheit bot, die Infektionskrankheit nach Durchnässungen des Bodens durch reichliche Niederschläge in kleineren Herden zu beobachten (RIMPAU).

Sehr überraschend ist die Tatsache, daß nach dem großen Seuchenausbruch von 1891 und seiner wissenschaftlichen Bearbeitung über 30 Jahre vergingen, ehe das Schlammfieber in Deutschland erneut Gegenstand der Erörterung wurde. Ganz zweifellos sind in der Zwischenzeit Einzel- und Gruppenerkrankungen bei uns vorgekommen; sie wurden, wie meist auch heute noch, nur nicht erkannt, sondern als „Grippe“, „Malaria“ oder fieberhafte Affektionen unklarer Genese gedeutet. Offenbar ist es aber in diesen Jahren nicht zu einem großen Seuchenausbruch gekommen, denn der wäre bestimmt Gegenstand amtlicher Ermittlungen und wissenschaftlicher Bearbeitung geworden.

Die Tatsache des Verkennens von Schlammfieberausbrüchen, die wir noch 1939 mehrfach in Schlesien feststellen konnten, trat schon in dem Epidemiejahr 1891 in Erscheinung. In der Zeitschrift für Medizinalbeamte 1891, S. 675, berichtet der Kreisphysikus Dr. NEUMANN über eine „angebliche Typhusepidemie im Kreise Glogau“, die sich im Juli nach der Ausuferung des großen Landgrabens und einer Überflutung der Felder und Wiesen entwickelte und gegen 1000 Personen ergriff. Die „immerhin eigentümliche Krankheit“ mußte nach NEUMANN'S Auffassung „im allgemeinen wohl als eine Malariainfektion angesprochen werden“. Eine Untersuchung des Blutes auf Plasmodien unterblieb.

Das Krankheitsbild, das NEUMANN schildert, glich Zug um Zug dem des Schlammfiebers, das zur gleichen Zeit weite Gebiete Schlesiens heimsuchte, so daß an der Zugehörigkeit der *Glogauer* Epidemie zu dem großen Seuchengeschehen jener Zeit nicht der mindeste Zweifel besteht.

„Typhoide Erkrankungen“ traten nach einem Hochwasser vom 30. Juli 1897 in den Überschwemmungsgebieten der Odernebenflüsse Queiß und Bober auf. Die Berichte der zuständigen Medizinalbeamten KOLIBAY und STEINBERG¹ sprechen dafür, daß es sich um Schlammfieberausbrüche gehandelt hat. Während KOLIBAY eine „Typhoide Epidemie sui generis“ annahm, entschied sich STEINBERG für einen „Abortiven Typhus mit Vorherrschen cerebraler Symptome“. Wenn er dann meint: „Schlammfieberkrankheit ist es sicher nicht, obwohl nachträgliche Temperatursteigerung zu einer näheren diesbezüglichen Prüfung einladet; denn die auffallenden Hirnerscheinungen sprechen dagegen“, so wissen wir heute, daß cerebrale Symptome gar nicht selten beim Schlammfieber zur Beobachtung kommen (s. S. 169).

In dem Jahrzehnt vor dem neuen großen Schlammfieberausbruch (1926/27) war die Erforschung der Ätiologie der WEIL'Schen Krankheit durch INADA und IDO, UHLENHUTH und FROMME sowie HÜBNER und REITER erfolgt; waren in Japan die Erreger des Siebentage-Fiebers (Nanukayami) durch IDO, ITO und WANI, die des Herbstfiebers (Akiyami) durch KITAMURA und HARA gezüchtet. Die Ergebnisse dieser Forschungen kamen dann uns in Deutschland und bald darauf (1928) den Russen EPSTEIN und TARASSOFF bei dem Bemühen zugute, die Ursache des *Schlammfiebers* zu ermitteln.

¹ KOLIBAY u. STEINBERG: Münch. med. Wschr. 1899 I/II.

In dem regenreichen, warmen *Sommer 1926* und auch im nächsten Jahre trat die Seuche im Anschluß an Überschwemmungen in ganz außerordentlicher Verbreitung auf, vor allem in ihren Stammgebieten, *Schlesien* und *Bayern* (MARMANN, RIMPAU, KATHE). Jetzt gelang der Nachweis des Erregers mit dem an der WEIL-Spirochäte (-Leptospire; NOGUCHI) erprobten, hauptsächlich von UNGERMANN ausgearbeiteten Kulturverfahren (PRAUSSNITZ und LUBINSKI, KATHE).

Im Sommer 1928 traten im *Gouvernement Moskau*, ebenfalls nach Überschwemmungen ländlicher Gebiete, Massenerkrankungen gleichen Charakters auf, „*das Wasserfieber*“. Aus dem Blute der Patienten züchteten die russischen Forscher Spirochäten (Leptospiren); sie konnten sie aber auch in Passagen fortführen als sog. *Sp. grippo-typhosa*, die noch heute als „*Moskau*“-Stämme in den Laboratorien gehalten werden.

Die Schlammfieber-Epidemien der Jahre 1926/27 haben, abgesehen von den bereits erwähnten Autoren, auch WERNER, SCHEMENSKY und BRILL beschrieben.

Vorausgegangen waren einzelne Mitteilungen über Spirochätenbefunde bei eigenartigen Fiebererkrankungen, deren erste wohl von VERVOORT (1922) aus Niederländisch-Indien stammt, dem Gebiete, das mit seinen „kurzfristigen Spirochätenfiebern“, wie sie BAERMANN und ZÜLZER (1928) bezeichneten, eine Fülle wertvollsten Beobachtungsgutes zu der hier zur Erörterung stehenden Frage lieferte.

Die Beschäftigung mit dem Schlamm-Feldfieber und den verwandten, mit ihm klinisch eine Einheit bildenden sonstigen kurzfristigen Leptospirenfiebern ist in den letzten Jahren sehr lebhaft gewesen und hat zu beachtlichen Fortschritten geführt; nicht nur, daß zahlreiche Leptospiren reingezüchtet und in vergleichenden Untersuchungen geprüft wurden, auch unsere Kenntnisse über die Klinik und die Epidemiologie dieser vom Morbus Weil abzutrennenden Leptospirosen und über ihre geographische Verteilung sind erweitert worden. 1937 züchtete BORG-PETERSEN den Stamm „*Sejroe*“ in Dänemark, der inzwischen auch von RIMPAU in Bayern nachgewiesen wurde. MINO fand bei fieberkranken Arbeitern der oberitalienischen Reisfelder neben der klassischen WEIL-Leptospire und Sejroe-Infektionen die bis dahin nur in Niederländisch-Indien gezüchtete *L. Bataviae*, Befunde, die auch BABUDIERI erhielt, der außerdem anscheinend die *L. Pomona*, sonst in Australien heimisch, auf den Reisfeldern in der Nähe von Pavia nachwies.

In Deutschland wurden, zum Teil in Verbindung mit SCHLOSSBERGER, durch RIMPAU, LOHMÜLLER, LOHMEYER und JOERDENS für Bayern und durch KATHE, WOLF, HOFFMANN und SCHULZ für Schlesien mehr oder minder umfangreiche Untersuchungen über das Schlamm-Feldfieber durchgeführt.

Aus mehreren Laboratorien, besonders denen von SCHÜFFNER (Amsterdam) und von SCHLOSSBERGER (Berlin), sind eine ganze Reihe von Arbeiten (s. später) erschienen, die eine eingehende Analyse dieser neuen Stämme und Erörterungen über ihre Einordnung in das System brachten.

2. Das Krankheitsbild des Schlamm- oder Feldfiebers.

Die eingehendste Bearbeitung hat die Klinik des Schlammfiebers bisher in der Veröffentlichung FR. MÜLLERS über „Die Schlammfieberepidemie in Schlesien im Jahre 1891“ erfahren. Er stellte die Beobachtungen in den einzelnen Seuchengebieten zusammen und kam zu dem abschließenden Urteil: Eine „*Krankheit*

von *außerordentlich variablem Charakter*“. Diese Tatsache der großen Viestaltigkeit des Krankheitsbildes macht es verständlich, daß auch heute noch die Diagnose dieser Leptospirose nur von den auf diesem Sondergebiet erfahrenen Ärzten gestellt wird. Ob allerdings auch bei genügender Übung die Differentialdiagnose des Schlammfiebers so einfach wird, daß die Unterstützung durch den Bakteriologen kaum noch notwendig ist, wie LOHMÜLLER das nach seinen Erfahrungen in der ärztlichen Landpraxis und JOERDENS nach seinen Beobachtungen im Krankenhaus annimmt, möchte ich dahingestellt bleiben lassen. MINO, Internist und Bakteriologe zugleich, glaubt die Sicherung der Diagnose durch mikrobiologische Verfahren nicht entbehren zu können. Auch meine Erfahrungen sprechen durchaus in diesem Sinne.

Im Frühjahr 1939 suchte mich der leitende Arzt eines schlesischen Kreiskrankenhauses auf, dessen Patienten vorwiegend aus einer landwirtschaftlich tätigen Bevölkerung stammen; er legte mir einen Stoß Krankenblätter mit den dazugehörigen Temperaturkurven vor und bat, sie durchzusehen und ihm zu sagen, ob es sich bei diesen Affektionen vielleicht um Schlammfieber gehandelt haben könne. Die Erkrankungen fielen in die Zeit August bis Oktober 1938; im August und September waren in Schlesien ungewöhnlich ausgiebige Niederschläge gefallen, die zu Überschwemmungen im Gebiete der Oder und ihrer Nebenflüsse und im übrigen zu starken Durchnässungen und Verschlammungen von Wiesen und Feldern geführt hatten. Auch im Versorgungsgebiet dieses Krankenhauses war das der Fall gewesen. Eine erhebliche Anzahl Fieberkranker kam in dieser Zeit zur Aufnahme; sie wurden im allgemeinen nach 14 Tagen wieder entlassen. Auf ihrem Krankenblatt stand als Diagnose: „Grippe“. Diesem Krankenhausarzt waren, nachdem er inzwischen Arbeiten über das Schlamm-Feldfieber gelesen, Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose „Grippe“ gekommen; er vermutete, daß es sich um Leptospirosen gehandelt habe. Nach Durchsicht der Krankenblätter konnte ich mich seiner Auffassung nur anschließen. Ich verschaffte mir von 12 dieser Personen Blutproben zur serologischen Prüfung mit Schlammfieberleptospiren; in 8 Fällen fiel die Reaktion positiv aus.

Ganz entsprechende Feststellungen konnte ich im Herbst 1939 machen. Der vorangegangene Sommer, der Schlesien wieder starke Niederschläge bzw. Überschwemmungen und anschließend Schlammfieberepidemien zum Teil recht erheblichen Ausmaßes gebracht hatte, führte in dem Sprengel eines anderen Kreiskrankenhauses zu zahlreichen Erkrankungen an „Grippe“. Nach einigen Monaten wurden diese Patienten klinisch und serologisch nachuntersucht; auch hier bekamen wir zum Teil stark positive Reaktionen für Schlammfieber.

Der Krankheitsverlauf des Schlammfiebers während des Seuchenausbruches von 1891 zeigt nach den Veröffentlichungen von DIETRICH, SCHMIDTMANN, SCHULTE, GERHARDT und RUBNER und der zusammenfassenden Darstellung FR. MÜLLERS, von einigen offenbar regionär bedingten Besonderheiten abgesehen, ein Bild, das durchaus übereinstimmt mit unseren eigenen Beobachtungen während der Epidemien von 1926/27, 1938 und 1939 bzw. den Berichten der behandelnden Ärzte, die wir über ihre Erfahrungen erhielten: Mitten aus völligem Wohlbefinden heraus setzt die Krankheit nach einer Inkubation von 4—10 Tagen plötzlich mit Frost oder wiederholtem Frösteln, Druckgefühl in den Augenhöhlen, überaus heftigen Schmerzen im Kopf, im Nacken, im Rücken und den Gliedern ein; besonders kennzeichnend sind die *Wadenschmerzen*. Die Körperwärme steigt schnell auf 39—40° und darüber. Der Beginn der Krankheit ist oft so „brutal“ (FR. MÜLLER), daß die Patienten, die von ihr während der Arbeit befallen werden, sich kaum nach Hause schleppen können. Untersucht man sie dann, so machen sie einen schwerkranken Eindruck. Das Gesicht ist hochrot und gedunsen; sehr kennzeichnend ist die *starke Füllung der Konjunktival- und Episkleralgefäße bis in ihre feinsten Verästelungen*. Die Zunge

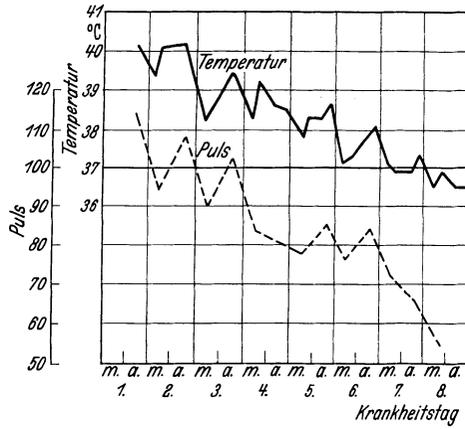


Abb. 1. Epidemie 1890. Lehe. (Dr. GLOBIG.)

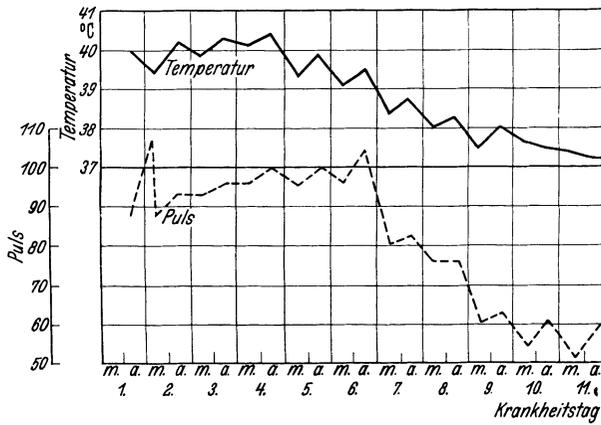


Abb. 2. Epidemie 1891. Cosel O.-S. (Dr. SCHULTE.)

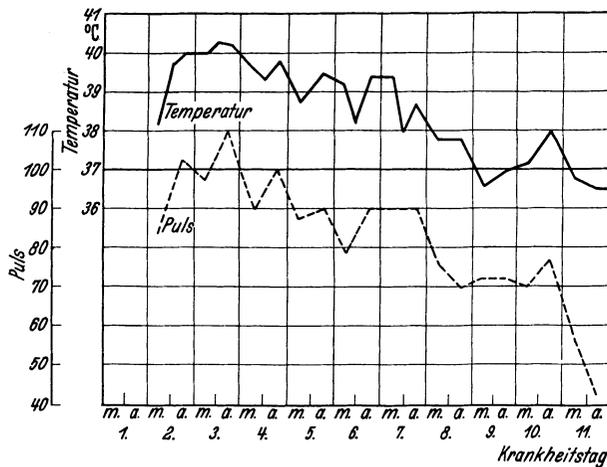


Abb. 3. Epidemie 1891. Schlesien. (FR. MÜLLER.)

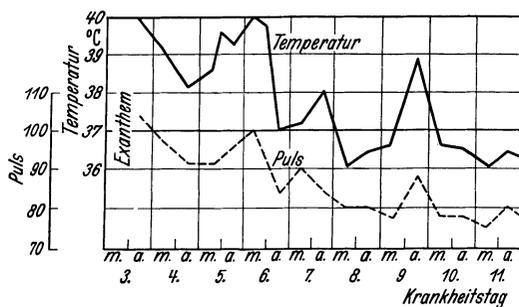


Abb. 4. Epidemie 1927. Ohlau.

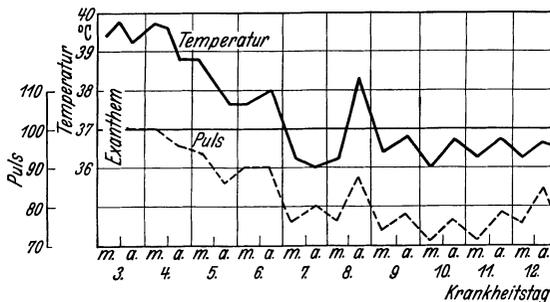


Abb. 5. Epidemie 1926. Ohlau.

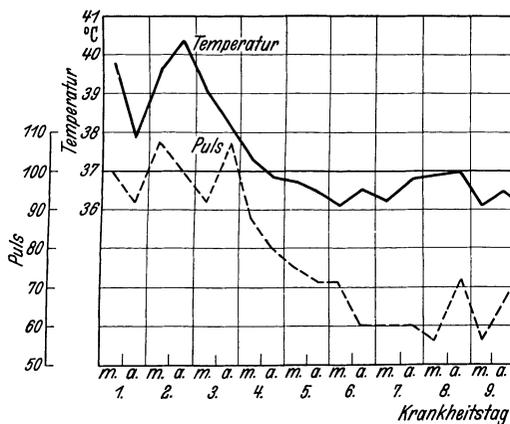


Abb. 6. Epidemie 1939. Nimptsch.

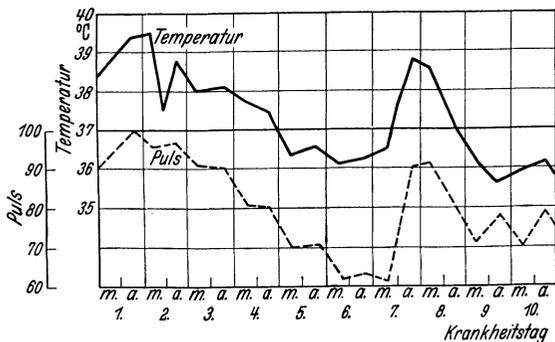


Abb. 7. Epidemie 1939. Frankenstein.

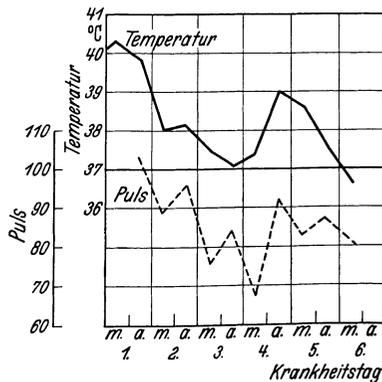


Abb. 8. Epidemie 1939. Kr. Strehlen.

aus Epidemien von 1890—1939.

ist belegt und zeigt oft eine rote Randzone. Der Rachen ist fleckig gerötet, das Zäpfchen bisweilen etwas oedematös. Die Mandeln und die Drüsen am Kieferwinkel sind leicht geschwollen, gelegentlich auch die Achsel- oder Leistendrüsen, offenbar je nach der Eintrittspforte, die die Erreger gewählt haben.

Der Blutdruck ist auffallend niedrig, der Puls klein, weich und relativ verlangsamt.

An den Brustorganen läßt sich im allgemeinen kein krankhafter Befund nachweisen, abgesehen gelegentlich von bronchitischen Erscheinungen über den Lungen. Nicht ohne Grund haben die russischen Forscher der *Leptospire* ihres „Wassersiebers“ das Beiwort „*grippo-typhosa*“ gegeben.

Der Leib des Schlammfieberkranken ist häufig im Epigastrium, zuweilen diffus druckempfindlich (peritonitische Reizung). Die lokalisierte Druckschmerzhaftigkeit hat schon wiederholt irrtümlicherweise Anlaß zur Appendektomie gegeben (HOFFMANN, RIMPAU).

Während der Epidemie von 1891 ist schon in den ersten Krankheitstagen bisweilen eine nicht unerhebliche Lebervergrößerung festgestellt worden; die Milz war bei den schwereren Fällen fühlbar. Beide Organveränderungen schwanden nach der Entfieberung schnell. WERNER, der 1926 von der Breslauer Medizinischen Universitäts-Klinik zur Unterstützung des Krankenhausarztes nach *Ohlau* entsandt wurde, hat ausführlich über seine Beobachtungen berichtet. Er stellte bei 60% der Kranken eine mehr oder minder deutliche Milzvergrößerung fest. Leberschwellungen konnte er fast nie nachweisen, doch fand er ebenso wie SCHEMENSKI, der zur gleichen Zeit im *Küstriner* Krankenhause Schlammfieberpatienten behandelte, Urobilin und Urobilinogen als Zeichen einer Blut- bzw. Leberschädigung. In ganz vereinzelt Fällen wurde *Gelbsucht* beobachtet, ein Symptom, das noch einer eingehenderen Erörterung bedarf (S. 176).

Nierenstörungen, die zu den Kardinalsymptomen des Morbus Weil gehören, sind schon bei der Schlammfieberepidemie des Jahres 1891 öfter beobachtet: Eiweißausscheidung mit Zylindern, Erythrocyten und Leukocyten im Sediment. DIETRICH erwähnt bei zwei Schlammfieberkranken Nierenentzündung mit urämischen Erscheinungen. Bei späteren Seuchenausbrüchen standen die Nierenerscheinungen in dem einen Gebiet stark im Vordergrund des Krankheitsbildes, in dem anderen traten sie vollständig zurück. WERNER fand „in vielen Fällen Albumen“. Das Sediment war aber stets frei von jeglichen pathologischen Formbestandteilen. Während der bayrischen Epidemie von 1926 starben nach RIMPAU 3 Kranke an „schwerer akuter Nephritis“. 1927 zeigten von 10 im Ohlauer Krankenhause befindlichen Schlammfieberkranken 8 erhebliche Nierenstörung mit Eiweißmengen bis zu 1%, mit hyalinen und granulierten Zylindern, roten und weißen Blutkörperchen.

Wechselnd häufig werden beim Schlammfieber Übelkeit mit und ohne Erbrechen im Anfange wie auch im weiteren Verlaufe der Krankheit beobachtet. Schon GLOBIG erwähnt das in dem Bericht über die Fieberepidemie in *Lehe* 1890. Der Stuhl ist häufig durchfällig, in anderen Fällen auch wieder ausgesprochen angehalten. Während der schlesischen Schlammfieberepidemie des Jahres 1926 waren Magen-Darmerscheinungen auffallend häufig. Eine Umfrage, die ich bei einer Reihe viel beschäftigter Ärzte des Seuchengebietes durchführte, ergab, daß sie in 80—95% aller Fälle vorhanden waren. Der Leiter des Kreiskrankenhauses Ohlau, Dr. FLEMMING, schrieb mir:

„Mindestens 50% aller Fälle, von den schwer Kranken vielleicht 70%, haben schwere Magen-Darmerscheinungen gehabt, heftiges Erbrechen, kolikartige Schmerzen quer über den oberen Teil des Leibes, auch oft an den beiden Seiten oder besonders in der Ileocöcagegend. Bei einer ganzen Anzahl von Fällen beherrschten diese Baucherscheinungen außer dem hohen Fieber in den ersten Tagen das Krankheitsbild völlig. 2 dieser Patienten wurden mir unter der Diagnose „Blinddarm- und Bauchfellentzündung“ zur Operation ins Krankenhaus geschickt; nur die heftigen Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen, das sehr hohe Fieber und das große allgemeine Schwächegefühl ließen die Krankheit als Schlammfieber erkennen.“

STEINBRINCK (persönliche Mitteilung) beobachtete bei Schlammfieberkranken, die 1926/27 im hiesigen Allerheiligen-Hospital behandelt wurden, daß trotz Fehlen jeder entzündlichen Erscheinungen in der Lunge bzw. im Pleuraraum eine Beeinträchtigung der Chlorausscheidung bestand. Bei 3 seiner Kranken fehlte sie im Fieberstadium völlig, um dann langsam steigend in etwa 4 Tagen zur Norm zurückzukehren. Diese Befunde wurden 1939 durch HOFFMANN bei Schlammfieberkranken des Kreises Strehlen (Schlesien) bestätigt. Er fand übrigens bei einem schwer Schlammfieberkranken anfänglich auch eine Erhöhung der Diastaseausscheidung und führte sie auf enteritische Vorgänge mit Stauungserscheinungen im Pankreas zurück.



Abb. 9. Diffuse Alopecie nach Schlammfieber (Kreis Grottkau).

Schon den Ärzten, die den Seuchenausbruch von 1891 beobachteten und beschrieben, fielen eigentümliche *Hautausschläge* bei den Schlammfieberkranken auf, die wir auch beim Morbus Weil kennen. Manchen Ortes sprach man im Volke von einer „*Fleckenkrankheit*“. Frühestens am 2. oder 3., meist am 4. oder 5. Krankheitstage, gelegentlich noch etwas später, entwickelt sich das masernartige, leicht papulöse, durch die Schwellung der Follikel zuweilen „gänsehautartig“ wirkende Exanthem, das meist in der Schlüsselbeingegend beginnt, von dort über Brust, Bauch und Rücken wandert, schließlich auch die Gliedmaßen ergreift und sich bis auf Hand- und Fußrücken ausdehnt. Der Ausschlag, der gelegentlich einen petechialen Charakter annimmt, schwindet, nachdem er 2—3 Tage bestanden hat, ohne zur Abschilferung zu führen etwa in der gleichen Reihenfolge; nur gelegentlich tritt eine kleinförmige Abschuppung ein; häufiger dagegen starker Haarausfall (SCHULTE). Letzteren beobachteten wir auch 1939 in der Grottkauer Epidemie (Abb. 9¹).

¹ die ich der Breslauer Universitäts-Hautklinik, Prof. Dr. GOTTRON, verdanke.

Dieser Ausschlag trat 1891 bei den Schlammfieberkranken verschieden häufig auf: In *Cosel O/S.* bei der Epidemie unter den Soldaten, bei denen zunächst die Diagnose Röteln, Masern, selbst Flecktyphus gestellt war, fast regelmäßig (bei 28 von 33 Patienten); bei 270 Kranken in *Ohlau* „in der Mehrzahl“; in *Brieg* bei sämtlichen; in *Grottkau* dagegen nur ausnahmsweise (2 von 129 Kranken).

Auch in den Epidemien der letzten Jahre wurde das Exanthem nicht selten beobachtet. W. LOHMÜLLER jun. verdanke ich das beigefügte Lichtbild (Abb. 10) eines solchen Ausschlages. Er gleicht weitgehend der Abbildung, die UHLENHUTH und FROMME von dem Exanthem bei Morbus Weil bringen.

Nach Verlauf von in der Regel mehreren Tagen geht das Fieber teils lytisch, teils kritisch zurück, im letzteren Falle oft unter Schweißausbrüchen. Gleich-

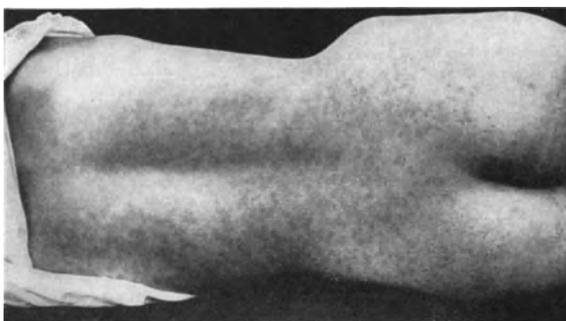


Abb. 10. Exanthem bei Schlamm-Feldfieber (W. LOHMÜLLER jun.).

zeitig tritt im Allgemeinbefinden, das sich verschiedentlich bis zu *Delirien* verschlechtert, eine wesentliche Besserung ein, die aber nicht ganz selten durch einen vorübergehenden relapsartigen Temperaturanstieg unterbrochen wird

War dies beim Seuchenausbruch von 1891, bei den späteren bzw. den schon vorher, z. B. in *Lehe*, beobachteten Gruppenerkran-

kungen der Grundtypus des Krankheitsbildes, so ergaben sich, wie schon erwähnt, doch auch viele Abweichungen davon, besonders in der Richtung der leichten und abortiven Fälle. Gelegentlich wurden aber auch mehr oder minder ernste Komplikationen, vereinzelt sogar mit tödlichem Ausgang, beobachtet.

Die Nierenschädigung nahm hin und wieder schweren Charakter an, führte zu Nephritis und Hydrops, „wie bei Scharlach“ (FR. MÜLLER), und zur Urämie. Lungenentzündungen mit anschließender Pleuritis und letalem Ausgang, Perikarditis wurden beobachtet.

Als häufiges Symptom ist Nasenbluten verzeichnet; einmal trat profuses Blutbrechen auf. FR. MÜLLER erwähnt einen Todesfall durch „innere Blutung“, DIETRICH einen durch Peritonitis.

Über das *Blutbild* beim Schlammfieber haben wir Mitteilungen im Schrifttum seit der Epidemie von 1926/27. WERNER fand das rote Blutbild unverändert; die Leukocytenzahlen wichen nicht wesentlich von der Norm ab. Das weiße Blutbild zeigte in der Regel stabkernige, oft sogar regenerative Verschiebung nach links, Hyposinophilie, Mononukleose und Plasmazellen.

GLASER sah bei Kranken der bayerischen Epidemie von 1927 Vermehrung der Leukocyten, Verminderung der Lymphocyten und, ebenso wie WERNER, Mononukleose und Fehlen der Eosinophilen. Während WERNER stets reichlich Thrombocyten fand, vermerkt GLASER ihre relative Seltenheit.

KORTHOFF, der 11 Menschen künstlich mit Schlammfieberleptospiren infizierte (S. 200) und typische Krankheitsbilder erzielte, stellte bei ihnen das Leukocyten-

bild vor der Infektion (a), in der Inkubation (b) und zwar etwa 2 Tage vor dem akuten Anfang, sowie am 2. oder 3. Tage der Fieberperiode (c) fest:

| | a) | b) | c) |
|-------------------|-----|-----|---|
| Stabkernige . . . | 3% | 8% | 25% (davon 7 mit toxischer Granulation) |
| Segmentkernige. . | 54% | 54% | 56% („ 9 „ „ „) |
| Lymphocyten . . | 31% | 29% | 19% |

Die Leukocytenzahl betrug in der Fieberperiode durchschnittlich 15000.

In der Epidemie 1926/27 wurden, wie schon 1891, gelegentlich *nervöse* Störungen beobachtet; neben Somnolenz und Delirien vorübergehende Lähmungen der unteren Extremitäten sowie meningocerebrale Erscheinungen.

1926 erkrankte im Rahmen des großen Seuchenausbruches in Schlesien ein junger Mann mit typischen Erscheinungen des Schlammfiebers; auch das Exanthem trat auf. Nach 5 Tagen erfolgte eine vorübergehende Entfieberung; dann setzte ein neuer Temperaturanstieg mit den ausgesprochenen Erscheinungen der Meningitis ein. Ich konnte den Liquor untersuchen: Nonne-Apelt+, Nissl 9 Teilstriche, starke Zellvermehrung, keine Erreger. Nach 8 Tagen ging die Erkrankung in Heilung aus.

Im Zusammenhang hiermit sei bemerkt, daß, während in den schlesischen Schlamm-Feldfieberepidemien der letzten Jahre Erkrankungen mit meningocerebralen Erscheinungen nicht zu meiner Kenntnis gekommen sind, LOHMEYER aus dem Krankenhaus Landshut i. B. über 6 derartige Beobachtungen während des Sommers 1939 berichten konnte. In sämtlichen Fällen, die ausschließlich Landleute betrafen, wurde die klinische Diagnose „Feldfieber“ serologisch gesichert. Die Erscheinungen der Hirnhautentzündung waren voll ausgeprägt: Nackensteifigkeit, Kernig, Opisthotonus, Hyperästhesie, Erbrechen, erhöhter Liquordruck; Pandey und Nonne-Apelt +, Zellvermehrung, vorwiegend Leucocyten; Leptospiren wurden im Liquor nicht nachgewiesen. Sämtliche 6 Kranken genasen, obwohl nur 2 von ihnen spezifisch behandelt waren.

Die *Hirnhautentzündung* bei der Grippo-typhosa-Infektion entspricht durchaus der Meningitis bei Morbus Weil, über die bereits ein umfangreiches Schrifttum vorliegt, das letzthin DOHMEN im Zusammenhang mit den Beobachtungsergebnissen bei 6 eigenen Fällen erörterte. Auch RIMPAU hat sich kürzlich eingehend über die Leptospirenmeningitis geäußert. Wichtig ist, daß es reine Gehirnhautentzündungen, verursacht durch *L. icterohaem.*, gibt; der Icterus infectiosus stellt also lediglich *eine* Verlaufsform des Morbus Weil dar, ebenso wie die Meningitis; beide Formen können zusammen auftreten.

Es liegt nahe, anzunehmen, daß es auch eine reine Grippo-typhosa-Meningitis gibt. Die *Leptospiren-Meningitis* ist durch plötzlichen Beginn gekennzeichnet, ferner, abgesehen von den Hirnhautsymptomen, durch die schon erwähnte Episkleritis und Anzeichen einer Nierenschädigung.

Die Liquorbefunde unterscheiden sich nicht von denen bei Meningitis anderer Ätiologie; Leptospiren wurden bisher in der Hirnflüssigkeit nicht nachgewiesen. Sämtliche bislang beobachteten derartigen Kranken genasen.

Besondere Erwähnung verdient eine sehr beachtliche Komplikation des schlesischen Schlammfiebers, die schon 1891 festgestellt wurde, die während der Epidemie 1926/27 nicht zu meiner Kenntnis kam, die aber in den letzten Jahren in 5 Fällen aufgetreten ist und die allein schon genügt, das Schlammfieber nicht als so harmlos zu bewerten, wie das häufig geschieht: Eine *schwere Augenerkrankung*. SCHULTE bringt in seiner bereits zitierten Arbeit über

„Epidemische Erkrankungen an akutem Exanthem mit typhösem Charakter“ bei Soldaten 1891 einschlägige 3 Krankengeschichten.

Der 1. Patient war vom 6.—31. 7. wegen Schlammfieber im Lazarett behandelt worden. Am 13. August erkrankte er mit undeutlichem Sehen. Die Spiegeluntersuchung ergab eine „große Anzahl punktförmiger Flecke von brauner Farbe im Rot des Hintergrundes“. Die Trübungen schwanden; am 15. Oktober war das Sehvermögen völlig wieder hergestellt. Der 2. Soldat erkrankte 3 Tage nach der Entlassung aus dem Lazarett, in dem er 3 Wochen wegen Schlammfieber gelegen, an Sehstörungen. Der Spiegelbefund war im wesentlichen der gleiche wie im ersten Falle. Hinzu kamen „zahlreiche glitzernde Krystalle“, welche das Bild des Hintergrundes verschleierten. Später trat noch eine Iritis auf. Bei dem 3. Patienten war bemerkenswert, daß sich die Augenerkrankung erst 6 Monate nach dem Schlammfieber entwickelte. Jedenfalls hatte er erst dann Schwierigkeiten, als er beim Schießen links zu zielen versuchte. Die Spiegeluntersuchung ergab Glaskörpertrübungen im linken Auge. Bei den beiden letzten Patienten war, wie SCHULTE schreibt, das Sehvermögen Ende März 1892 noch sehr herabgesetzt, und es bestand wenig Aussicht auf völlige Wiederherstellung.

Die 5 Erkrankungen an schlesischem Schlammfieber mit anschließender Augenaffektion, die zu meinem Beobachtungsgut gehören, sind von mir serologisch sichergestellt.

1. Der 49jährige Landwirt G. hatte Ende August 1937 auf einer überschwemmten Wiese gearbeitet. Am 6. 9. erkrankte er plötzlich mit den typischen Erscheinungen des Schlammfiebers, wie sich rückschauend sagen läßt. Mit 40° Fieber wurde er am 10. 9. in das Krankenhaus eingeliefert. Im Harn zahlreiche *granulierte Cylinder*. Mitte September immer noch 38° C; im Harn $\frac{1}{4}$ p. m. Albumen. Am 1. 11. plötzlich schwerste *Iritis* mit Hypopyon rechts; am 5. 11. Iritis mit Glaskörpertrübungen auch auf dem linken Auge. Vom 6. 12. an überraschende Besserung des Sehvermögens, so daß Patient am 11. 12. „fast geheilt“ entlassen werden kann. Nach 2 Monaten stellte er sich seinem Arzte (Dr. KÖHLER, Grünberg) nochmals vor: Er ist im wesentlichen geheilt.

2. Die 26jährige Landfrau P. wurde erst nachträglich gelegentlich eines Rote Kreuz-Kursus durch Dr. KÖHLER in Grünberg als frühere Schlammfieberpatientin ermittelt und von mir als solche serologisch bestätigt. Sie hatte im September 1938 in der Gegend von *Schweinitz*, einem uns bekannten Schlammfieberherd, barfuß auf überschwemmten Wiesen gearbeitet. Wenige Tage darauf erkrankte sie mit Fieber bis 40° und lag eine Woche zu Bett. Ein Arzt wurde nicht zugezogen. Nach wesentlicher Besserung verschlechterte sich in der 5. Woche das Sehvermögen plötzlich so sehr, daß sie kaum noch lesen konnte; „alles war so verschwommen“. Der Augenarzt stellte eine Iritis mit Glaskörpertrübung fest, vermutete eine rheumatische Affektion und verordnete eine Schwitzkur. Es trat Heilung ein.

3. Der 34jährige Landarbeiter G. erkrankte im Rahmen einer umfangreichen Schlammfieberepidemie im Kreise *Grottkau* nach ausgedehnten Überschwemmungen im Juli 1939, nachdem er im Überschwemmungswasser gearbeitet hatte (Med.-Rat Dr. MATTHES). Die Diagnose „Schlammfieber“ konnten wir serologisch sichern. Da nach der Genesung — etwa in der 5. Woche seit Beginn der Erkrankung — Augenstörungen auftraten, wurde er der Breslauer Universitäts-Augenklinik überwiesen. Dort fand man neben einer noch deutlichen Milz- und Leberschwellung eine leichte *Neuritis optica* beiderseits. Sehr bald entwickelte sich eine Iridocyclitis mit zahlreichen Präcipitaten und starken Glaskörpertrübungen. Als Pat. am 21. 10. entlassen wurde, waren beide Augen völlig reizlos; die Vorderkammern klar, ohne Niederschläge. Der rechte Glaskörper zeigte noch ziemlich starke Trübungen; Visus auf diesem Auge $\frac{6}{24}$; links brechende Medien völlig klar, Sehvermögen $\frac{6}{5}$.

4. Der 49jährige Landmann Sch. aus *Sammelwitz*, Kreis Strehlen, erkrankte nach Arbeiten auf überschwemmtem Gelände am 16. 7. 39 mit Mattigkeit, Fieber und Erbrechen. Am 19. 7. stieg die Temperatur auf über 40°; erneutes Erbrechen, Durchfälle. Einlieferung in das Kreiskrankenhaus *Strehlen*. Die Diagnose „Schlammfieber“ wurde durch uns serologisch gesichert. Der Verlauf der Erkrankung war durch eine starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, eine sich lang hinziehende Genesung und durch sehr hartnäckige rheumatische Erscheinungen gekennzeichnet. Nach einem Erholungsurlaub traten Mitte

September Schmerzen in beiden Augen und Flimmern auf. Das Sehvermögen ließ nach. Einlieferung in die Schlesische Vereinsklinik Breslau. Dort wurde eine doppelseitige *Iritis* mit starken DESZEMET-Beschlägen und derben hinteren Synechien festgestellt. Die *Iritis* ließ sich beheben, die hinteren Synechien konnten aber nicht mehr gelöst werden.

5. Ein außerhalb Schlesiens ansässiger 46jähriger Arzt Dr. B. verbrachte im Juli/August 1939 einige Urlaubswochen in *Franzdorf*, Kreis Neiße, und badete dort im Schloßteiche, der von einem aus den Feldern kommenden Graben durchflossen wird. Am 16. 8. in seine Heimat zurückgekehrt, erkrankte er dort plötzlich und schwer mit Frostgefühl und anschließendem Fieber bis 39,5°, Durchfällen, starken Gliederschmerzen, Benommenheit und einem morbilliformen Exanthem. Die Diagnose wurde trotz Blutuntersuchung in mehreren Instituten nicht geklärt. Nach lytischem Abfall des hohen Fiebers wurden Temperaturen zwischen 37 und 38° gemessen. Milztumor und mäßig schwerer Ikterus, Bronchitis und Conjunctivitis waren vorhanden. Bis zum 18. 10., also 2 Monate lang, lag der Pat. zu Bett. Seit Anfang Oktober bemerkte er ein Nachlassen des Sehvermögens; er hatte „einen Schleier vor den Augen“. Der zugezogene Augenarzt stellte ausgedehnte DESZEMETSche Beschläge beiderseits, Glaskörpertrübungen, *Neuritis nervi optici* mit wolkiger Exsudation aus den Gefäßtrichtern fest. Noch immer aber war die Ursache des Leidens nicht geklärt. Da las Dr. B. während seiner Genesung eine meiner Arbeiten über das Schlammfieber, glaubte nun die Lösung seines Rätsels gefunden zu haben und wandte sich brieflich an mich. Ich ließ mir sein Blut schicken und konnte bei ihm am 25. November einen Agglutinations-Lysis-Titer von 1:80000 für Schlammfieber-Leptospiren, entsprechende Komplementbindung bei völlig negativem Ausfall der Reaktionen für Weil nachweisen. Ende März 1940 war der Visus rechts wieder gut, links aber noch beeinträchtigt. Erst nach 8 Monate langer Pause konnte Dr. B. seine berufliche Tätigkeit wieder aufnehmen.

3. Dem Schlamm-Feldfieber verwandte Leptospiren.

Im 7. Bande des Handbuches der Pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH (1930) hat BAERMANN eine Darstellung der „kurzfristigen Spirochätenfieber“ gegeben, d. h., der Leptospiren, die sich klinisch im allgemeinen durch ihren leichten Verlauf und eine kürzere Fieberperiode vom Morbus Weil unterscheiden. Diese Abtrennung der kurzfristigen Leptospirenfieber ist durchaus berechtigt, mehr noch, als BAERMANN vor 10 Jahren zugeben wollte. Er vertrat den Standpunkt von der Einheit der „Leptospiren vom Typus der Icterogenes“ und sah in den kurzfristigen Spirochätenfiebern nichts anderes, als graduell verschiedene leichte WEIL-Erkrankungen. Ich werde mich nachher noch mit ihm in dieser Frage auseinanderzusetzen haben, möchte nur schon hier betonen, daß diese Auffassung durch die Forschungsergebnisse der letzten Jahre überholt worden ist. Ebenso wenig wie ein Paratyphus ein abgemilderter Typhus ist, sondern eine Infektionskrankheit, die durch einen besonderen, dem EBERTHSchen Bacillus zwar sehr nahe verwandten, aber doch eindeutig von ihm zu unterscheidenden Erreger verursacht wird, ebenso ist ein Schlammfieber kein leichter Morbus Weil; denn beide Erreger sind in ihrer antigenen Struktur, vom Ergebnis des Tierversuchs ganz zu schweigen, grundlegend verschieden.

Ich bekenne mich heute zu dieser hauptsächlich von SCHÜFFNER vertretenen Auffassung, nachdem ich vor 12 Jahren meine erste Arbeit über das Schlammfieber im unitarischen Sinne geschrieben hatte. Der Verlauf der Forschung und nicht zum wenigsten eigene sehr umfangreiche Untersuchungen an Hunderten von Krankenseren sowie kreuzweise Agglutinations-Lysis- und Komplementbindungsversuche mit monovalenten Kaninchenimmunsereen der verschiedenen Leptospirenstämme haben mich davon überzeugt, daß BAERMANN'S These nicht zu halten ist.

Eine wenn auch nur ganz flüchtige Übersicht über die kurzfristigen Leptospiren scheint mir an dieser Stelle notwendig; wird aus ihr doch hervorgehen, daß das Schlamm- oder Feldfieber keine isolierte Stellung einnimmt, sondern in einen Kreis ätiologisch nahe verwandter, klinisch mehr oder minder einheitlicher Infektionskrankheiten in aller Welt gehört, einen Kreis, der sich sozusagen von Jahr zu Jahr erweitert.

Schon vor der epidemiologischen Klärung des Schlamm-Feldfiebers gelang IDO, ITO und WANI 1916 die Entdeckung des Erregers der in Japan sehr verbreiteten Leptospirose, des *Siebentage-Fiebers* (Nanukayami), das, ebenso wie unser Schlamm-Feldfieber, in verschiedenen Gebieten des Landes noch andere Bezeichnungen führt (RUGE): *Akinetsu* (Herbstfieber), *Akiyami* (Herbstseuche), *Cushonetsu* (Sommerfieber), *Itachigatsunetsu* (Augustfieber), *Senshuetsu* (Fieber mit Drüsenschwellungen), *Chinetsu* (Ortsfieber). Diese verschiedenen Bezeichnungen geben Einblicke in die zeitliche Bedingtheit und in den klinischen Verlauf der Krankheit. Ob *Siebentage-* und *Herbstfieber* ätiologisch völlig einheitlich sind, bleibe zunächst dahingestellt.

Eine eingehendere Beschreibung des klinischen Verlaufes dieser Infektionskrankheit erübrigt sich; ich müßte das über Schlammfieber Gesagte wiederholen. Bemerkenswert ist, daß Glaskörpertrübungen beim Siebentage-Fieber häufig beobachtet werden. Nach SCHÜFFNER rechnet die *Febris autumnalis* zu den mit Ikterus, die *Febris hebdomalis* zu den ohne Gelbsucht verlaufenden Leptospiren (S. 180).

Noch während des Weltkrieges (1917) wurde in Frankreich eine Leptospirose-epidemie im *Marienhospital zu Lorient* beobachtet, die in das Gebiet der kurzfristigen Spirochätosen gehört haben dürfte und zunächst von MANINE, CRISTAU, PLAZY beschrieben wurde. Eine weitere Bearbeitung erfuhren der Seuchenausbruch bzw. die zahlreich aus Blut und Urin der Kranken gezüchteten Leptospiren durch PETTIT und CRISTAU. Die Erkrankungen erinnerten sehr an Morbus Weil, doch fand sich eine deutliche Gelbsucht nur bei 3 Patienten; 4 starben. Im übrigen gilt auch für die Lorient-Epidemie das Wort von der „Variabilität“ des Schlammfiebers. Bemerkenswert war die Häufigkeit rheumatischer Affektionen, von Erythema nodosum, von Pleuro-Pneumonien und die Regelmäßigkeit der Leberschwellung. Die Seren der Genesenen enthielten keine Antikörper gegen echte WEIL-Spirochäten, eine Feststellung, die PETTIT veranlaßte, der Lorient-Spirochäte eine Sonderstellung zuzuweisen.

Gegen Ende des Weltkrieges machten NETTER und SALANIER in *Paris* bei fieberhaften Erkrankungen unklarer Natur Spirochätenbefunde im Harn der Kranken: COUVY und DUJARRIE DE LA RIVIÈRE züchteten aus dem Blute der Patienten, die an „*Fièvre des Tranchées*“ litten, Spirochäten. Die gleiche Beobachtung machte COLES bei „*Trench-Fever*“-Kranken.

Einen wesentlichen Fortschritt auf diesem Gebiete brachten die Jahre 1922 und 1923 mit den Arbeiten holländischer Forscher über Spirochätosen in Hollandisch-Indien (BAERMANN, KOUWENAR, VAN DE VELDE, VERVOORT), denen dann später die Veröffentlichungen von BAERMANN und ZUELZER, BAERMANN und SMITS und schließlich die zusammenfassenden Darstellungen von BAERMANN im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen und von ZUELZER im Handbuch der pathogenen Protozoen folgte. Wenn auch, wie schon erwähnt, die Anschauungen BAERMANNs und ZUELZERs über die klinische Einheit aller Lepto-

spirose (Morbus Weil) entsprechend der angeblichen Einheitlichkeit der Erreger (*Leptospira icterohaemorrhagiae* s. *icterogenes*) und über die Umwandlung der saprophytischen Wasserspirochäte (*Pseudoicterogenes* s. *biflexa*) in den WEIL-Erreger (S. 180) als überholt gelten müssen, so haben ihre Beobachtungen, die die große Verbreitung der „kurzfristigen Spirochätenfieber“ in diesen tropischen Gebieten Niederländisch-Indiens aufdeckten und wertvolle Beiträge zur Klinik, Epidemiologie und Ätiologie dieser Erkrankungen brachten, anregend auch hinsichtlich der Erforschung des Schlamm-Feldfiebers gewirkt. Das Krankheitsbild, das sie vom kurzfristigen Spirochätenfieber der Ostküste Sumatras entwarfen, entspricht Zug um Zug dem unseres Schlamm-Feldfiebers.

Die Veröffentlichungen über das Schlammfieber während der Epidemien in den Jahren 1926/27 in Deutschland hatten 1927/29 in *Rußland* die Erforschung einer ganz entsprechenden, dort als „Wasserfieber“ bezeichneten Erkrankung zur Folge. Der Sommer 1927 war im Gouvernement *Moskau* heiß und niederschlagsreich gewesen. Zahlreiche Landleute, die in den Bezirken *Dmitrow* und *Sergijef* auf überschwemmten Feldern und Wiesen gearbeitet hatten, erkrankten nach BASCHENIN an Affektionen „unbestimmter Natur“, die teils als Grippe, teils als Paratyphus gedeutet wurden. Bei der Mehrzahl der Patienten entwickelte sich am 6. Krankheitstage ein Hautausschlag polymorphen Charakters. Milztumor war meist vorhanden, dagegen keine Leberschwellung. Gelbsucht wurde nicht beobachtet, dagegen „Conjunktivitis“ in vielen Fällen. Versuche, den Erreger kulturell oder tierexperimentell nachzuweisen, schlugen fehl.

Erfolg hatten dagegen EPSTEIN und TARASSOFF, die ihre Untersuchungen im gleichen Gouvernement an Kranken des Dorfes *Stromyn* im Kreise *Bogoredsk* durchführten. Diese Patienten wiesen das typische Krankheitsbild des Schlammfiebers auf. Die Skleren zeigten einen leichten Ikterus. Aus dem Blute von 2 dieser Kranken züchteten die genannten Forscher Leptospiren.

1929 kam es in den gleichen Kreisen des Gouvernements *Moskau* und unter den gleichen klimatischen Verhältnissen wieder zu Massenerkrankungen an „Wasserfieber“. BASCHENIN versuchte wieder den Erregernachweis; abermals ohne Erfolg: „Trotz der Befunde von KATHE, TARASSOFF und EPSTEIN können wir auch in diesem Jahre nicht zu einer Entscheidung kommen.“

EPSTEIN und TARASSOFF gebührt, um das schon hier zu erwähnen, das Verdienst, durch serologische Untersuchungen die Erregernatur der von ihnen in Passagen fortgezüchteten Leptospiren (*Grippto-typhosa*) des Schlammfiebers festgestellt und ihre Abgrenzung gegenüber der WEIL-Leptospire durchgeführt zu haben.

Einen neuen Herd einer kurzfristigen Leptospirose mit Erreger von Eigentyp entdeckte BORG-PETERSEN in *Dänemark* im Jahre 1936. Bis zum 1. 9. 38 konnte er 10 sporadische Fälle nachweisen, 3 davon durch Isolierung des Erregers (*L. Sejroe*), 7 weitere serologisch. Das klinische Bild wich nicht von dem des Schlamm-Feldfiebers ab; die Erkrankung setzte akut mit Fieber bis 40 bzw. 41°, Übelkeit und Erbrechen ein. 2 Patienten hatten eine Episkleritis, leichte, vorübergehende Albuminurie und Cylindrurie; einer hatte Muskelschmerzen und Herpes labialis, ein weiterer Lymphdrüenschwellung mit morbilliformem Exanthem. Geringe Somnolenz, wechselnd mit Verwirrung, wurde beobachtet. Einer der serologisch sichergestellten Kranken zeigte ein sehr schweres Zustandsbild: Starke Benommenheit, meningeale Symptome, Lähmung der unteren

Gliedmaßen, *Icterus*. Auch dieser Patient überstand, wie die übrigen, die Infektion. Das Fieber dauerte 6—8 Tage. Volle Genesung trat in einem Falle erst nach über 6 Wochen ein.

Schon hier sei erwähnt, daß letzthin RIMPAU in *Bayern* und ebenso MINO und BABUDIERY in *Norditalien* Sejroe-Infektionen nachweisen konnten. Auch in *Böhmen-Mähren* kommen sie vor, wie ich durch die Untersuchung von Seren feststellen konnte, die mir Doz. Dr. DRBOHLAV von der Staatl. Gesundheitsanstalt in Prag freundlicherweise übersandte. Er hatte bereits bei einer Reihe dieser Kranker serologisch eine Leptospirose ermittelt. Neben den Sejroe-Infektionen handelte es sich auch um Schlammfieber im engeren Sinne.

Die Ergebnisse der Leptospirenforschung in Italien, die in den letzten Jahren im Gebiete der Reisfelder hauptsächlich von MINO und BABUDIERY durchgeführt wurden, erbrachten einmal den Nachweis, daß in diesen landwirtschaftlich genutzten Gebieten der Provinzen *Vercelli* und *Pavia* verschiedene Typen der Gattung *Leptospira* Infektionen verursachen, neben der WEIL- und der Sejroe-Leptospire vor allem die sonst in Europa noch nicht beobachtete *L. Bataviae*. Sie zeigten ferner, daß die Krankheitsbilder dieser Leptospirosen bei den Reisfelderarbeitern, soweit sie nicht zum Morbus Weil gehören, in nichts von denen des Schlamm-Feldfiebers abweichen.

MINO gibt eine Übersicht über die von ihm bei 100 an den verschiedenen Leptospirosen erkrankten Reisfelderarbeitern beobachteten Erscheinungen.

Tabelle 1.

| Krankheits- erscheinungen | Infektion mit <i>Leptospira</i> | | | | Zusammen |
|---|---------------------------------|--------|---------------------|-----|----------|
| | Bataviae | Sejroe | icterohaemorrhagiae | | |
| | | | ohne | mit | |
| | | | Icterus | | |
| Kopfweh | 64 | 4 | 15 | 6 | 89 |
| Muskelschmerzen | 56 | 4 | 14 | 10 | 84 |
| Episkleritis | 57 | 3 | 13 | 8 | 81 |
| Milzvergrößerung | 54 | 2 | 14 | 10 | 80 |
| Lebervergrößerung | 19 | — | 8 | 10 | 37 |
| Erbrechen | 12 | — | 4 | 3 | 19 |
| Leibschmerzen | 3 | — | 3 | — | 6 |
| Herpes | 9 | 1 | 3 | — | 13 |
| Exantheme | 4 | — | 4 | 3 | 11 |
| Albuminurie | 63 | 3 | 16 | 10 | 92 |
| Hämaturie | 3 | 2 | 3 | 4 | 12 |
| Cylindrurie | 7 | — | 2 | 8 | 17 |
| Urobilinurie | 60 | 3 | 12 | 12 | 87 |
| Bilirubinurie | — | — | — | 12 | 12 |
| Zahl der Krank- heitsfälle | 68 | 4 | 16 | 12 | 100 |

Über die Blutveränderungen berichtet MINO, daß in der ersten Periode der Erkrankung eine mäßige Leukocytose mit Neutrophilie besteht, die in der zweiten schnell auf normale Werte abklingt; es kann dann bei dem relapsartigen Temperaturanstieg eine erneute Leukocytose eintreten. Der auch von ihm in 25% der Batavia-Fälle beobachteten Linksverschiebung glaubt MINO keine diagnostische Bedeutung beimessen zu dürfen. Den arteriellen Blutdruck sah er übrigens auch noch in der Rekonvaleszens fast immer erniedrigt.

Ernstere Komplikationen zeigten seine Kranken nicht. Alle wurden nach durchschnittlich 2—3 Wochen geheilt aus dem Krankenhause entlassen.

BABUDIERI'S Untersuchungen ergaben als Erreger ebenfalls die *Leptospira Bataviae* und einen von ihm als „*Mezzano-Typ*“ bezeichneten Stamm, der dem in Australien gezüchteten *Pomona-Typ* (S. 180) nahestehen soll. Das Krankheitsbild der *Pomona-Fälle* glich weitgehend dem, das MINO beschreibt, also dem des Schlammfiebers; nur war der Verlauf im allgemeinen noch leichter. Eiweiß wurde allerdings im Harn gefunden, niemals aber Leber- und Milzschwellungen.

Auf die Infektionen des Menschen mit der von SCHÜFFNER und KLARENBECK gefundenen und genauer studierten *Leptospira canicola*, die auch den Menschen infizieren kann (SCHLOSSBERGER), sei in diesem Zusammenhange nur kurz verwiesen.

4. Die Ätiologie des Schlamm-Feldfiebers.

Schon die Bearbeiter des großen schlesischen Schlammfieberausbruches von 1891 waren sich nicht mehr im Zweifel darüber, daß die Ursache in einem belebten Krankheitserreger zu suchen sei. Aber alle Bemühungen, im Blute der Erkrankten einen Mikroorganismus nachzuweisen, schlugen fehl. SCHMIDTMANN, offenbar unter dem Einflusse PETTENKOFERScher Anschauung entstehend, kennzeichnete die „sog. Schlammkrankheit“ als eine „malariaähnliche (Malaria typhoid), akute Infektionskrankheit miasmatischen Ursprungs, welche ihre Entstehung siechhaftem Boden verdankt“.

Dem *Schlammfieberausbruch von 1926/27* in Deutschland ging, wie schon hervorgehoben, die Entdeckung der *Leptospira icterohaem.* s. *icterogenes*, die Entwicklung der kulturellen und serologischen Untersuchungsverfahren bei Morbus Weil voraus. Die Schlammfieberforschung, die alsbald nach dem Auftreten der neuen Schlammfieber-epidemie einsetzte, konnte also von einer vorbereiteten Grundlage ausgehen und auf ihr aufbauen. Rückschauend darf man wohl annehmen, daß zuerst PRAUSNITZ und LUBINSKI den Erreger des schlesischen Schlammfiebers aus Krankenblut in verdünntem Kaninchenserum gezüchtet und ihn als „Spirochäte vom WEIL-Typus“ beschrieben haben. Es handelte sich um einen typischen Schlammfieber-Patienten ohne Ikterus, der sich in nichts von Tausenden anderen derartigen Fällen unterschied. Der Stamm ging in der Originalkultur ein; die Autoren glaubten ihn mit „Wahrscheinlichkeit“ als Erreger der Erkrankung ansprechen zu dürfen.

Auch mir gelang mit dem gleichen Verfahren die Züchtung von Spirochäten aus dem Blute eines Kranken B. (Abb. 11); aber auch ich kam trotz aller Bemühungen nicht über die erste Kultur hinaus, ein Mißgeschick, das ich auch später noch mehrmals erlebte, und das wohl keinem Mikrobiologen erspart bleibt, der sich mit der Isolierung dieser launischen Erreger beschäftigt. In



Abb. 11. Schlammfieber-Leptospire. Blutkultur. Vergrößerung 2100fach.

dem gleichen Nährboden gedeiht der eine Leptospirenstamm vorzüglich und läßt sich ohne Schwierigkeiten durch die Passagen führen. Der andere Stamm wächst zunächst auch aufs beste; aber Subkulturen gehen nicht an, und in der Originalkultur zeigen die Leptospiren sehr schnell Degenerationsformen und gehen in kurzer Frist zugrunde.

Ich legte damals gefärbte Präparate der von mir gezüchteten Spirochäten UHLENHUTH vor; er schrieb mir: „Diese Spirochäten sehen in der Tat der Spirochaeta icterogenes außerordentlich ähnlich.“

Der Schlammfieberkranke, aus dessen Blut ich die Leptospiren gezüchtet hatte, starb; ich konnte die Sektion ausführen (S. 183) und die Leichenteile kulturell und histologisch untersuchen. Das erstere Verfahren blieb erfolglos,

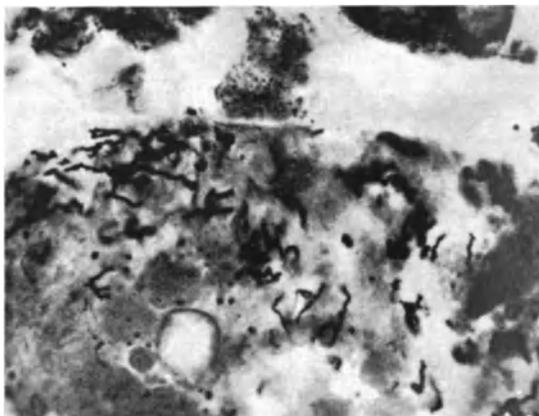


Abb. 12. Schlammfieber-Leptospiren im Nierenschnitt. Silberimprägnation nach LEVADITI.

die Leiche war nicht mehr frisch gewesen. In dem nach LEVADITI mit Silber imprägnierten Nierenschnitten konnte ich aber die Leptospiren nachweisen (Abb. 12).

An meinen Befunden ist späterhin nach der Richtung Kritik geübt worden, daß der Patient B., aus dessen Blut ich die Leptospiren züchtete, in dessen Nieren ich sie nachwies und der eine ikterische Verfärbung zeigte, kein Schlammfieber, sondern einen echten Morbus Weil gehabt habe; KORTHOFF äußerte sich

in diesem Sinne und kürzlich RIMPAU. Letzterer führt auch WALCH-SORGDRAGER¹ an, der ebenfalls Zweifel ausgesprochen habe.

Diesen Autoren gegenüber bemerke ich, daß ich nachträglich den unumstößlichen Beweis, es habe sich um einen Fall von Schlammfieber und nicht von Weil gehandelt, naturgemäß nicht mehr führen kann, weil mir damals die Passagenzüchtung des Leptospirenstammes nicht glückte; dadurch wurde seine serologische Identifizierung unmöglich.

Für die Richtigkeit meiner Auffassung möchte ich folgende Argumente geltend machen: Zunächst ist Ikterus kein unbedingt zuverlässiges Symptom für die Differentialdiagnose WEIL-Schlammfieber, wie ich bereits dargelegt habe. Vor allem hat die Beobachtung bakteriologisch bzw. serologisch sichergestellter Schlammfieberfälle ergeben, daß bei ihnen gelegentlich doch ausgesprochene Gelbsucht auftritt. Weiterhin: WEIL-Erkrankungen sind alles in allem in Schlesien sehr selten; wenn sie zur Feststellung gelangen, lassen sich fast ausnahmslos Beziehungen zu Ratten nachweisen. Bei dem Patienten B., einem Frisörgelhilfen, war das nicht der Fall gewesen. Er erkrankte im Rahmen einer Schlammfieberepidemie, die den Kreis Ohlau befiel, nachdem er wie so viele

¹ Ich habe WALCH-SORGDRAGERS Veröffentlichung auch durch die Vermittlung der Deutschen Ärzte-Bücherei nicht einsehen können, so daß ich ihn nur indirekt zitiere.

andere in der Oder gebadet hatte und vor allem mit bloßen Füßen über versumpftes Wiesen gelaufen war.

Es widerspricht also meines Erachtens nichts der Annahme, daß B. an einem Schlammfieber gelitten hat, welches, vielleicht auf Grund einer konstitutionellen Disposition, durch Ikterus kompliziert war.

BRILL, während jener Schlammfieberepidemie 1926 Assistent in meinem Laboratorium, hatte sich an den Untersuchungen beteiligt. Seine Beobachtungen hat er 1927, nachdem er bei uns ausgeschieden war, aus der SCHOTTMÜLLERSchen Klinik veröffentlicht. Er glaubte in einem einfachen, nach GIEMSA gefärbten Blutaussstrich eines Schlammfieberkranken Spirochäten gefunden zu haben und bildete sie in seiner Arbeit ab. Nach meiner Überzeugung hat es sich um „Pseudo-Spirochäten“ gehandelt, die durch Eiweißgerinnung zustande kommen und schon manchen Untersucher irregeführt haben. Die in der Arbeit abgebildete „Spirochäte“ ist jedenfalls nicht der Schlammfiebererreger; darüber läßt die Morphologie dieses Gebildes nicht den mindesten Zweifel. Ich kann daher auch nicht zustimmen, wenn RUGE der Wiedergabe der Abbildung BRILLs die Unterschrift gibt: „Schlammfieber-Spirochäte nach BRILL“.

Die Lücke, die 1926/27 in der Beweisführung hinsichtlich des Erregers des Schlammfiebers insofern geblieben war, als die aus dem Blut gezüchteten Spirochäten serologisch nicht identifiziert und andererseits mit Hilfe solcher Kulturen Antikörper im Serum Erkrankter bzw. Genesener nicht nachgewiesen werden konnten, diese Lücke schlossen, wie bereits erwähnt, kurz darauf die russischen Forscher EPSTEIN und TARASSOFF.

TARASSOFF konnte entgegen der Auffassung von DINGER und WIERSMAVERSCHAFFELT durch Prüfung mit spezifischen Immunsereen feststellen, daß es sich bei der von ihm gezüchteten Leptospire nicht um die *L. icterohaemorrhagiae*, sondern um eine abweichende Art handele, die er als *Leptospira grippo-typhosa* bezeichnete; die ihr entsprechenden Antikörper wies er im Blutserum der Kranken nach.

Daß es sich beim schlesischen Schlammfieberausbruch von 1926/27 um die gleiche Leptospire wie in Rußland gehandelt hatte, ergab sich bereits aus einer Untersuchung, die 1932 von dem Amtsarzt des Kreises Löwenberg, Bez. Liegnitz, veranlaßt wurde. Er ließ, wie ich aus seinen Akten ersah, die Blutprobe eines Kreisinsassen, der während der großen Epidemie an typischem Schlammfieber gelitten hatte, im ROBERT KOCH-Institut prüfen. Das Serum gab mit einem Moskauer-Stamme eine Agglutination in der Verdünnung 1 : 1000. 1937 konnten RIMPAU, SCHLOSSBERGER und KATHE mit dem Agglutination-Lysis- und dem Komplementbindungsverfahren im Serum eines Patienten der großen schlesischen, 10 bzw. 11 Jahre zurückliegenden Schlammfieberepidemie Antikörper gegen *L. grippo-typhosa* nachweisen.

1940 habe ich noch einige derartige anamnestiche Reaktionen festgestellt. Eine Frau N. P. aus dem Kreise Grottkau, die 1903 Schlammfieber gehabt hatte, gab mit bayerischer und russischer *L. grippo-typhosa* eine Agglutination 1 : 100 +. Ein Mann Sch. aus dem gleichen Kreise, der 1926 an Schlammfieber gelitten, hatte 1 : 1000 +; ein weiterer Patient des Jahres 1926, F. Sch., 1 : 400 ±.

Schon vorher (1937) war RIMPAU die Aufklärung der Ätiologie des „Erntefiebers“ des niederbayerischen Donaugebietes gelungen und zwar durch systematische Untersuchung von sporadischen Fällen. Zunächst prüfte er Patienten-

seren mit den russischen Stämmen. Bald darauf züchtete er aus dem Blute von 2 Kranken Leptospiren und konnte die Identität dieser beiden wie auch zahlreicher anderer Stämme, die er in der Folgezeit aus Blutproben gewann, mit der *L. grippo-typhosa* nachweisen.

Die schlesischen und bayerischen Schlamm-Feldfiebererkrankungen des Jahres 1938 bearbeiteten RIMPAU, SCHLOSSBERGER und KATHE gemeinsam; wir konnten immer wieder die Übereinstimmung der bayerischen und der schlesischen Infektionen und dieser beiden mit den russischen feststellen.

Während der *großen Epidemie des Sommers 1939* in Schlesien setzte ich diese Beobachtungen fort und bestätigte unsere früheren Befunde an Schlammfieberseren von Hunderten von Kranken; ferner züchtete ich eine größere Anzahl von Leptospirenstämmen des Typus *grippo-typhosa*, über deren antigene Eigenschaften nachher noch ausführlicher berichtet wird.

1937 wurde die Leptospirenkarte Europas durch die Züchtung der Sejroe-Stämme von BORG-PETERSEN bereichert. Einen der isolierten Stämme erhielt er von einem Patienten auf der *Insel Sejroe*; 2 weitere auf *Seeland*. Bei 7 Patienten, von denen einige von *Jütland* und von *Fünen* stammten, wurde die Diagnose „Sejroe-Infektion“ serologisch gesichert.

Daß dieser Sejroe-Stamm keine dänische Besonderheit darstellt, ergab sich aus den Untersuchungen RIMPAUS, der ihn in *Bayern* bei 2 Patienten fand, die durchaus die klinischen Symptome des Schlamm-Feldfiebers boten. Ferner wiesen, wie bereits erwähnt, MINO und BABUDIERI die Sejroe-Leptospire bei den Fiebererkrankungen auf den oberitalienischen Reisfeldern nach. Ich selbst konnte 2 Sejroe-Infektionen an dem Serummaterial der Staatl. Gesundheitsanstalt in Prag (Doz. Dr. DRBOHLAV) ermitteln.

Eine weitere Ergänzung erfuhr die Leptospirenkarte Europas durch die schon erwähnte Feststellung der *L. Bataviae* bei den Arbeitern auf den *oberitalienischen* Reisfeldern durch MINO und BABUDIERI. MINO konnte zum ersten Male im Herbst 1937 diese Infektion bei fieberkranken Reisfelderarbeitern serologisch nachweisen; im Sommer 1938 gelang ihm die Züchtung der *Leptospira Bataviae* aus dem Blute von 6 Kranken; inzwischen ist er bis zu 33 Stämmen gelangt. MINO hatte erkannt, daß der von ihm isolierte Erreger eine Sonderstellung einnimmt, nicht unter die in Europa sonst vorkommenden Leptospiren (*Icterohaemorrhagiae*, *Grippo-typhosa*, *Canicola* und *Sejroe*) einzureihen ist. Mit Unterstützung von SCHÜFFNER konnte er dann den Nachweis führen, daß seine *Leptospira „mitis“* identisch ist mit der *Leptospira Bataviae*.

Diese Leptospire wurde zum ersten Male 1925 in Batavia von WALCH und SOESILO gezüchtet; späterhin (1932) von DINGER. MOCHTAR, ESSEVELD und COLLIER nannten sie *L. Bataviae* im Gegensatz zu der nur bei der Feldratte vorkommenden *L. javanica*. In Batavia wurde die *L. Bataviae* bei *Mus decumanus* und auch bei *Katzen* gefunden (nach GISPEN und SCHÜFFNER).

BABUDIERI, der seine Untersuchungen auf den Reisfeldern in der Nähe von *Pavia* durchführte, fand zunächst eine Leptospire, die er als *L. „orycti“* bezeichnete, die nach seiner Meinung die Mehrzahl dieser Leptospiren unter den Reisfelderarbeitern hervorruft, und die nach seinen gemeinsam mit SCHÜFFNER durchgeführten Untersuchungen als zum *Batavia-Typ* gehörig aufzufassen ist.

BABUDIERI und BIANCHI haben dann bei der Faktorei *Mezzano* 3 weitere Leptospirenstämmen gezüchtet, 2 aus dem Reisfeldwasser, auf dem Umwege über

das Meerschweinchen (Baden des Tieres im Wasser bzw. Impfung mit dem Wasser), einen ebenfalls auf dem Umwege über das Meerschweinchen aus einer Ratte, die auf dem Reisfeld gefangen war. Diese „*Mezzano-Stämme*“, die, wie BABUDIERI glaubt, dem in Australien isolierten *Pomona-Typ* „etwas nahe zu stehen“ scheinen, wurden durch die Seren zahlreicher fieberkranker Reisfelderarbeiter im Agglutinations-Lysis-Versuch stark beeinflusst.

Je mehr die Leptospirenforschung Fortschritte erzielte, je mehr Erreger aus dieser Gruppe der Mikroorganismen bekannt wurden, um so mehr machte sich, wie vordem bei den Bacillen der Paratyphus-Enteritisgruppe, das Bedürfnis geltend, eine gewisse Ordnung in die kaum noch zu überblickende Vielzahl der Erscheinungen zu bringen. SCHÜFFNER hat diesen Versuch in seinem Vortrage auf dem 3. Kongreß für Tropenkrankheiten und Malaria in Amsterdam 1938 „zur Systematisierung der Leptospiren“ unternommen (s. unten) und als Einteilungsprinzip zunächst den *Icterus* gewählt. Wie schon mehrfach, so muß ich auch hier darauf hinweisen, daß diesem Einteilungsprinzip keine absolute Bedeutung zukommt. Wir dürfen nur sagen: Die eine Gruppe der Leptospiren verläuft *vielfach* mit *Icterus*, bei der anderen ist die Gelbsucht eine *Ausnahme* (in diesem Sinne habe ich die folgende Übersicht SCHÜFFNERS etwas abgeändert).

Das wichtigste Einteilungsprinzip, das auch schon von Beginn der Leptospirenforschung an verwandt wurde, ist das serologische Verhalten der Leptospiren, wie es sich im Agglutinations-Lysis-, im Komplementbindungs-, im Schutzversuch und beim sog. RIECKENBERG-Phänomen ergibt. Zum ersten Male wurden Immunitätsreaktionen in Anwendung gebracht, als IDO, ITO und WANI sich vor die Notwendigkeit gestellt sahen (1918), die von ihnen beim Siebentage-Fieber gefundene *Leptospira hebdomadis* von dem bereits einige Jahre bekannten Erreger des Morbus Weil zu unterscheiden. KOSHINA, SHIOZAWA und KITAYAMA konnten dann weiter zeigen, daß für diese eigenartigen Fiebererkrankungen, die in den einzelnen Provinzen Japans mit verschiedenen Namen bezeichnet wurden (s. oben), 2 verschiedene Leptospirentypen in Betracht kamen, die sie mit *Autumnalis* (Typus A) und *Hebdomadis* (Typus B) bezeichneten.

UHLENHUTH und seine Mitarbeiter sowie SHIGA wiesen mit der Agglutinations-Lysis sowie mit dem von UHLENHUTH angegebenen Wachstumsverfahren in der Gruppe der saprophytischen Wasserleptospiren (*L. biflexa* s. *pseudoicterogenes* UHLENHUTH und ZUELZER) erhebliche Unterschiede in der antigenen Struktur nach. Die gleiche Feststellung machten KRITSCHESKY und LEBEDEWA mit Hilfe des RIECKENBERG-Phänomens.

KARAKASEVIC prüfte die Leptospiren des Schlamm-Feldfiebers und fand, wie vorher schon TARASSOFF, daß bei ihnen der Antigenapparat nicht einheitlich ist, sich vielmehr aus mehreren Partialantigenen zusammensetzt, und zwar handelt es sich nach ihm um 2 verschiedene artspezifische Antigene, die meist zusammen, gelegentlich aber auch nur allein vorhanden sind.

Eine Methode, die besonders geeignet erscheint, für die Zwecke der Differenzierung der Leptospiren in Arten und Biotypen (SCHÜFFNER) herangezogen zu werden, ist das von RUYSS und SCHÜFFNER angegebene und dann von SCHÜFFNER und BOHLANDER verbesserte Verfahren der Absättigung nach CASTELLANI. Infolge des geringen spezifischen Gewichtes der Leptospiren im Verhältnis zur umgebenden Kulturflüssigkeit ist nach der Absorption ein Ausschleudern mit einer Zentrifuge erforderlich, die mindestens 10000 Touren läuft.

Tabelle 2.

| Leptospiren | Amerika | Europa | Japan | Andamanen (Inseln im Indischen Ozean) | Indochina | Nieder- ländisch- Indien | Australien |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Als Infektionserreger nur beim Menschen gefunden. | | | | | | | |
| Krankheit verläuft oft <i>mit</i> Ikterus. | | | | | | | |
| 1. Klass. Weil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Akiyami A (autumnal.) | | | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | Rachmat | |
| 3. Salinem (pyrogenes) | | | | | | <input type="checkbox"/> | Zanoni |
| 4. Batavia | | Italien | | | | <input type="checkbox"/> | |
| Krankheit verläuft meist <i>ohne</i> Ikterus. | | | | | | | |
| 5. Nanukayami (Hebdomadis) | | | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | ? | |
| 6. Grippotyphosa | | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | | Sumatra 70 | |
| 7. Canicola | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 8. Pomona | | Italien? | | | | | <input type="checkbox"/> |
| 9. Ballico | | | | | | | Austr. B |
| 10. Haemoglobinur. | | | | | | ? | |
| 11. Andaman A | | | | <input type="checkbox"/> | | | |
| 12. Djassman | | | | | | <input type="checkbox"/> | |
| 13. Kebler | | | | | <input type="checkbox"/> | | |
| 14. Tuen Quang | | | | | <input type="checkbox"/> | | |
| 15. Sejroe | | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| Bisher allein bei Tieren gefunden. | | | | | | | |
| 1. Besemanns | | Weißer Maus | | | | | |
| 2. HC | | | | | | Hund | |
| 3. Javanica | | | | | | R. brevicaudat. | |
| 3. R. 173 | | | | | | R. brevicaudat. | |
| 5. 90 C. | | | | | | Vesper-tilio | |

Zeichenerklärung: Die Leptospirose ist in dem betreffenden Lande nachgewiesen.
 Befund noch nicht gesichert.

Als erster hat BORG-PETERSEN klassische WEIL-Stämme mit dem Absättigungsverfahren geprüft und dabei 2 Untertypen gefunden, die sich dadurch voneinander unterscheiden, daß Stämme des einen neben gemeinsamen Antigenen einen Antigenfaktor besitzen, den die Stämme des anderen Untertypus nicht haben. GISPEN und SCHÜFFNER bestätigten diese Befunde. Nach ihren Feststellungen teilen sich die klassischen WEIL-Stämme in zwei Biotypen auf, eine „vollständige“ mit dem Antigen A + B und eine „unvollständige“ nur mit A. Die 2 ältesten in Europa an der Westfront während des Weltkrieges gezüchteten Stämme R.G.A. (1915) und Verdun (1916) gehören zu den „unvollständigen“. GISPEN und SCHÜFFNER betonen auf Grund dieser Ergebnisse die Notwendigkeit, Agglutinations-Lysis-Versuche stets mit beiden Biotypen anzusetzen.

Die beiden Forscher konnten derartige Beziehungen auch zwischen der *Leptospira autumnalis* (*Akiyami A*) und dem indischen Stamm „Rachmat“ feststellen; ersterer ist „vollständig“, letzterer „unvollständig“.

Es lag nahe, entsprechendes auch für den Erreger des Schlamm-Feldfiebers zu vermuten. KARAKASEVIC hat in SCHLOSSBERGERS Laboratorium als erster in großen Versuchsreihen die antigene Struktur deutscher und russischer Schlamm-Feldfieber-Leptospirenstämme mit Hilfe monovalenter Immunsereen geprüft und ist dabei zu dem Schlusse gekommen, daß auch der Antigenapparat dieser Erreger nicht einheitlich ist, sich vielmehr aus mehreren *Partialantigenen* zusammensetzt. Das für die *L. grippo-typhosa* spezifische Antigen besteht nach seiner Meinung zum mindesten aus 2 Faktoren, die bei der Mehrzahl der deutschen Stämme nebeneinander vorhanden sind, gelegentlich aber auch einzeln auftreten können. Dagegen wäre in einem Teil der Stämme (Moskau 5, Moskau 8, Moskau 48 und Sumatra 70) nur der eine und im Stamme Mellersdorf II nur der andere Faktor enthalten.

Inzwischen ist der Stamm RIMPAUS „Mellersdorf II“ von SCHÜFFNER (1939) als zum Sejroe-Typ gehörig ermittelt worden.

Übrigens hat CARLIFANTI, ebenfalls in SCHLOSSBERGERS Laboratorium, unter Verwendung alkoholischer Extrakte aus den verschiedenen Leptospiren durch das Verfahren der Komplementbindung nachgewiesen, daß der ganzen Leptospirengruppe ein besonderer Lipoidkörper gemeinsam ist, der aber keineswegs ubiquitäre Verbreitung besitzt, sondern eben nur den Leptospiren eignet.

RIMPAU schlug letzthin vor, die Schlamm-Feldfieber-Leptospiren in die beiden Unterarten „Feldfieber A“ bzw. „B“ aufzuteilen; zu der ersteren rechnet er die *L. grippo-typhosa*, zur letzteren die *L. Sejroe*. Aus einer brieflichen Mitteilung SCHÜFFNERS entnehme ich, daß er diesem Einteilungsprinzip nicht zustimmt. Tatsächlich steht auch nach meinen Untersuchungen mit monovalenten Immunsereen die *L. grippo-typhosa* der *L. Sejroe* nicht wesentlich näher, als etwa die erstere der *L. icterohaem*.

Die Erörterung der Antigenstruktur der Angehörigen der Leptospirengruppe führt zu der Frage, ob die Leptospiren untereinander ganz nahe verwandt sind, sich aus der saprophytisch im Wasser lebenden Form, der *Spirochaeta biflexa* (WOLBACH und BINGER) bzw. *Spirochaeta pseudoicterogenes* (UHLENHUTH und ZUELZER) entwickelt haben, und ob diese Umwandlung fortlaufend stattfindet bzw. im Experiment reproduziert werden kann. UHLENHUTH und ZUELZER gelang es, aus den verschiedensten Gewässern in der Umgebung von Berlin, aus Kläranlagen usw. Leptospiren zu züchten, die morphologisch mit der

Icterogenes übereinstimmten, nur die Meerschweinchenpathogenität vermissen ließen. Sie bezeichneten sie infolgedessen als „Pseudoicterogenes“ und nahmen bei den bekannten engen Beziehungen zwischen Ratten und Wasser einerseits und Wasser und WEILScher Krankheit andererseits an, daß die Pseudoicterogenes sich allmählich dem Rattenkörper anpaßt und „daß der Rattenorganismus die Stätte ist, wo der Übergang der Spirochäte vom Saprophytismus zum Parasitismus sich ausbildet“.

ZUELZER glaubte 1922 eine Umwandlung der Pseudoicterogenes in die meerschweinchenpathogene Form experimentell erzielt zu haben, einen Erfolg, über den 1927 auch HERRMANN berichtete. BAERMANN und ZUELZER behaupteten dann späterhin, daß sie diese aus aller Welt stammenden Wasserspirochätenstämme durch Tierpassage meerschweinchenpathogen gemacht hätten, und daß ein solcher umgewandelter Stamm auch menschenpathogen geworden sei, wie entsprechende Versuche ergaben.

Da das bei der künstlichen Infektion mit solchen umgewandelten Wasserstämmen bei Menschen erzielte Krankheitsbild dem der „kurzfristigen Spirochätenfieber“ auf Sumatra entsprach und auffallenderweise auch serologisch keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Leptospirenstämmen bzw. -erkrankungen nachzuweisen waren, kamen BAERMANN und ZUELZER zu der Überzeugung von der Einheit aller Leptospiren und dementsprechend der Leptosirosen. Diese Auffassung fand ihren Ausdruck in entschiedenster Form in BAERMANNs Artikel „Die kurzfristigen Spirochätenfieber“ im 7. Bande des Handbuches der Pathogenen Mikroorganismen, 1930.

Dieser Standpunkt hat eine lebhaftere Kritik hervorgerufen; nirgends sonst ist es gelungen, Wasserleptospiren in WEIL- oder andere pathogene Leptospiren umzuwandeln. UHLENHUTH selbst hat in seinem Vortrage 1938 in Amsterdam zugestanden, daß sich „die bisher vorliegenden positiven Einzelbeobachtungen nicht haben reproduzieren lassen“.

Weiterhin unterliegt es heute keinem Zweifel mehr, daß trotz der zum Teil weitgehenden Übereinstimmung der Krankheitsbilder die für ihre Ätiologie in Betracht kommenden Leptospiren sich voneinander abtrennen lassen, einmal durch ihre Tier-, insbesondere Meerschweinchenpathogenität, vor allem aber durch Immunitätsreaktionen.

Um so mehr muß es überraschen, daß eine Arbeit aus jüngster Zeit den entgegengesetzten Standpunkt vertritt. EHLER kommt zu dem Schlusse, „daß es keine scharfe Grenze zwischen all diesen Leptospirentypen gibt“. Er glaubt daher, vor einer Überbewertung der Leptospiren-Antigenanalyse warnen zu müssen, „da sie nur zu einer unnötigen Aufsplitterung einer phylogenetisch sicher einheitlichen Mikroorganismenart und gleichzeitig zu einer den Arzt verwirrenden Aufteilung eines an sich geschlossenen Krankheitsbildes“ führe.

Die Berücksichtigung der neuesten Ergebnisse auf dem Gebiete der Leptospirenforschung auch hinsichtlich der Antigenanalyse ist meines Erachtens unerlässlich und zwar in diagnostischer, in epidemiologischer, in prognostischer und auch in therapeutischer Hinsicht. Berücksichtigen wir z. B. den Sejroe-Typ nicht, so werden wir durch serologische Untersuchungen Infektionen, die durch diesen Erreger hervorgerufen werden, nicht erfassen. Die WEIL-Leptospire bzw. die ihr entsprechenden Antikörper im Serum des Kranken weisen auf die Ratte als letzte Infektionsquelle hin, die *L. canicola* auf den Hund.

Der Nachweis der *L. grippo-typhosa* gestattet eine günstige Prognose, während beim klassischen Weil die Letalität höher als beim Typhus ist. Daß für die spezifische Therapie die Kenntnis des Erregers nicht ohne Belang ist, bedarf keiner besonderen Begründung.

Ich glaube daher, daß auch der Praxis mit der Befolgung der EHLERSchen Ratschläge nicht gedient ist. Vom Standpunkt der Forschung sind sie wohl kaum gutzuheißen. Erst wenn einmal das gesamte Tatsachenmaterial zu überblicken ist, können wir daran denken, zusammenzufassen und vielleicht zu vereinfachen.

5. Pathologisch-anatomische Befunde.

FR. MÜLLER erwähnt in seiner zusammenfassenden Arbeit über die Schlammfieberepidemie von 1891 ausdrücklich, daß trotz mehrfacher Todesfälle Sektionen nicht vorgenommen seien. Von den Massenerkrankungen in den Jahren 1926/27 verliefen in Bayern nach RIMPAUS Mitteilungen 25 tödlich; auch von diesen Leichen ist meines Wissens keine seziert worden. In *Schlesien* starben in dieser Zeit 3 Schlammfieberkranke; nur bei 2 von ihnen, die ich obduzieren und genauer untersuchen konnte, ist das Beobachtungsgut verwertbar.

Während der Epidemien der letzten Jahre waren in *Schlesien* Todesfälle nicht zu verzeichnen; auch die bayrischen Feldfieberkranken scheinen sämtlich genesen zu sein.

Im Schrifttum, soweit ich es übersehe, liegen demnach *Sektions-* und *histologische Organbefunde* nur von den 2 im Verlaufe des Schlammfiebers Verstorbenen vor, über die ich in meiner Arbeit von 1928 an der Hand von Mikrophotogrammen ausführlich berichtet habe. Dieses erfreulich dürftige Beobachtungsgut gestattet naturgemäß nicht, irgend etwas Abschließendes über die pathologische Anatomie des Schlamm-Feldfiebers zu sagen. Lediglich als Einzelbefunde seien die von mir festgestellten Organveränderungen verzeichnet.

In beiden Fällen handelte es sich um junge Männer von 23 bzw. 19 Jahren, die im Rahmen einer Schlammfieberepidemie unter den typischen Erscheinungen erkrankten, nachdem sie auf überschwemmtem bzw. versumpftem Gelände gearbeitet hatten bzw. barfuß gegangen waren. Der eine starb am 14., der andere, bei dem Ikterus aufgetreten war, am 25. Krankheitstage unter Erscheinungen, die auf eine *Bauchfellentzündung* hindeuteten.

Bei beiden Verstorbenen, bei denen ich die *Obduktion der Brust- und Bauchhöhle* ausführen konnte, stellte ich eine *eitrige Peritonitis* fest, d. h. die gleiche Affektion, die schon im Schrifttum über die Epidemie von 1891 als Todesursache verzeichnet ist. Bei dem einen meiner Patienten hatte die tödliche *Bauchfellentzündung* von einem *perforierten Dünndarmgeschwür*, bei dem anderen offenbar von *hämorrhagischen Ulcera* im Magen den Ausgang genommen.

Die Darmveränderungen des ersteren zeigten alle Übergänge von markiger Schwellung über oberflächliche Verschorfung bis zur tiefgreifenden, perforierenden Geschwürsbildung. Die Mesenterialdrüsen boten das Bild der akuten Lymphadenitis, die Milz das der kongestiven Hyperämie. In der Leber fanden sich *kleinzellige Infiltrate*, teils im periportal Bindegewebe, teils innerhalb der *Acini* gelegen. In den Nieren waren Glomeruli und *Tubuli recti* fast intakt, das Epithel der *Contorti* meist kernlos und *schollig zerfallen*.

Bei dem anderen Verstorbenen fanden sich neben den Magenulcera und der Peritonitis *schwerste Nierenveränderungen*, d. h. eine *akute*, Parenchym und Interstitium betreffende *Entzündung*, die nur die Glomeruli intakt ließ. In den Tubuli recti gallig gefärbte Zylinder aus krümelig-scholligen Massen. Die Leber zeigte das Bild *parenchymatöser Degeneration* und *kleinzelliger Infiltration* des periportal Bindegewebes. Im Herzmuskel fand ich *nekrotische Infarkte* und regenerative Vorgänge an den Muskelzellen der Peripherie dieser Herde. Bei dieser Leiche wies ich in den nach der LEVADITI-Methode mit Silber imprägnierten Nierenschnitten Leptospiren nach (Abb. 12), während die Feststellung der Erreger in der anderen Leiche, die schon stark kadaverös verändert war, nicht gelang.

6. Epidemiologie.

Die großen Schlamm-Feldfielerepidemien des Jahres 1891 traten im Hochsommer im Anschluß an starke Niederschläge und dadurch bedingte Ausuferungen der Flüsse auf, und zwar wurden Personen von der Krankheit ergriffen, die im *Überschwemmungswasser* gebadet oder gearbeitet hatten. Die gleichen ursächlichen Beziehungen konnten wir bei den Seuchenausbrüchen 1926/27 hier in Schlesien und in Norddeutschland feststellen, während in Bayern von RIMPAU ermittelt und in den letzten Jahren von neuem bestätigt wurde, daß für das Auftreten des Schlamm-Feldfiebers keine Überschwemmungen erforderlich, sondern auch schon Durchnässungen des Bodens genügend sind.

Seitdem die Ätiologie dieser Infektionskrankheit geklärt ist, und kulturelle, wie serologische Untersuchungsverfahren eine zuverlässige Diagnose ermöglichen, wissen wir, daß das Schlamm-Feldfieber nicht nur in *Epidemien*, sondern auch in *Gruppenerkrankungen* und *sporadischen* Fällen auftritt. In *Bayern* scheinen die Gruppen- und Einzelerkrankungen vorzuherrschen; *Schlesien* ist das Gebiet, in dem neben diesen vor allem große Epidemien auftreten.

Unser Gau leidet infolge seiner orographischen Verhältnisse im besonderen Maße unter der Gefahr von *Überschwemmungen*. Schlesien, vor dem Nordostabhang der Sudeten gelegen, wird von der dem Gebirgszuge fast parallel laufenden *Oder* durchströmt (Abb. 13). Ihre hauptsächlichsten linken *Nebenflüsse* in diesem Gebiet, die Glatzer Neiße, die Ohle, die Lohe, die Weißtritz, die Katzbach, der Bober, der Queiß, die Lausitzer Neiße, führen im *kurzen Lauf* der *Oder* die Niederschläge zu, die auf der *Nordseite* des Gebirges fallen. Die schmalen Flußläufe können die plötzlich herandrängenden gewaltigen Wassermassen nicht fassen; es kommt zur Ausuferung. Die gleichen Verhältnisse liegen für die *Oder* selbst vor. Große Talsperren und Stauweiher sind schon seit langem zur Verhütung der Wassersnöte geplant, aber erst zum Teil gebaut.

Hin und wieder kommt es bei uns zu Überschwemmungen, ohne daß Ausuferungen vorangegangen sind (z. B. im Juli/August 1927). Treten starke Niederschläge nicht plötzlich ein, sondern verteilen sie sich über eine längere Zeitspanne, so können die Flußbetten die Wassermassen restlos aufnehmen; aber die in den Niederungen selbst gefallen Niederschläge können nicht schnell genug in den Boden eindringen; sie *verschlammten* ihn und *setzen ihn schließlich unter Wasser*. Drittens können Überschwemmungen auch durch *Rückstau* eintreten, wenn nämlich das im Untergrunde dem Flusse zuströmende Wasser auf ein gefülltes Flußbett trifft.

Die gewaltigen Schlammfieberepidemien in Schlesien in den Jahren 1891, 1926/27 und auch die etwas weniger umfangreichen des Jahres 1939 traten während mächtiger Überflutungen auf, und zwar wurden ausschließlich Personen erfaßt, die im *Überschwemmungswasser gearbeitet* hatten, um noch Feldfrüchte zu retten, um Heu von den unter Wasser stehenden Wiesen zu bergen; die dort die günstige Gelegenheit benutzten, ein *Bad* zu nehmen, oder die von dem Überschwemmungswasser *getrunken* hatten. Bei letzteren scheint die Inkubationszeit besonders kurz gewesen zu sein.

Damit es zu einer so gewaltigen Epidemie kommt, wie sie 1891 beobachtet wurde, und wie wir sie 1926/27 und bis zu einem gewissen Grade auch 1939

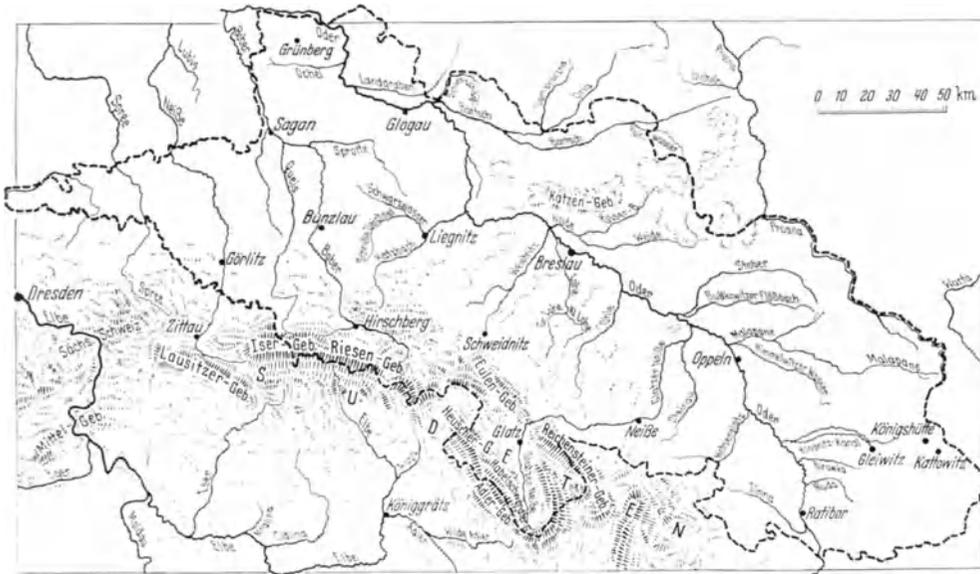


Abb. 13. Karte von Schlesien, welche die orographischen Verhältnisse erkennen läßt.

erlebten, muß neben der Überflutung weiter landwirtschaftlicher Gebiete noch ein anderer bedingender Faktor gegeben sein: eine *hohe Lufttemperatur* und dementsprechende *Wasserwärme*. In meiner ersten Arbeit über das Schlammfieber habe ich diese Frage für das Stromgebiet der Oder im schlesischen Raum in den Jahren 1890—1927 einer genaueren Prüfung unterzogen.

Während dieser 38 Jahre kam es in den Sommerhalbjahren 31mal zur Ausuferung der Oder. 12 Ausuferungen fielen in die Monate April und Mai, 4 in den September. Im April setzte keine der großen Schlammfieberepidemien ein. Die Monatsmittel der Lufttemperatur überstiegen in diesen Jahren im April niemals 9°C , meist blieben sie erheblich darunter. Im Mai kamen sie meist nicht über 15°C ; in den Maimonaten mit Ausuferungen der Oder betragen sie 11,4, 12,7, 11,5, 14,1, $13,3^{\circ}\text{C}$ Wärmegrade, die offenbar zur Massentwicklung der *Leptospira grippo-typhosa* nicht ausreichen. Außerdem pflegen in diesen Monaten das Heu auf den Wiesen und sonstige Feldfrüchte noch nicht geerntet zu werden.

In diesen 38 Jahren brachte der Juni 4, der Juli 6, der August 5 Ausuferungen. Die Schlammfieberepidemie von 1891 setzte im Juli ein, der eine Niederschlagshöhe von 121 mm, ein Temperaturmittel von $18,2^{\circ}\text{C}$ hatte. Im Jahre 1926 traten die ersten gehäuften Fälle im Juni auf. Im Juli war der Höhepunkt der Seuchenfälle. Die Niederschlagsmenge erreichte im Juni die außerordentliche Höhe von 205,8 mm, im Juli immerhin von 107,2 mm. Das

Temperaturmittel betrug im Juli 19^o C; im Juni zwar nur 15,4^o C, in der 5. Pentade des Juni aber, in der die Epidemie begann, 16,9^o C. 1927, im 3. Schlammfieberjahre dieser Zeitspanne, erreichten die Niederschläge im Juni die Höhe von 162,1 mm, im Juli 138,4 mm. Infolge der Verteilung der Regenfälle auf einen längeren Zeitraum kam es nicht zu Ausuferungen, aber infolge der oben geschilderten hydrologischen Verhältnisse zu Überschwemmungen. *Die Epidemie setzte im Juni ein, der eine mittlere Temperatur von 19^o C hatte.*

Höchst bemerkenswert, d. h. außerordentlich gegensätzlich gestalteten sich in Schlesien die klimatischen Verhältnisse im Sommer der beiden letzten Jahre 1939 und 1940 und dementsprechend der Verlauf der Schlammfieberkurve.

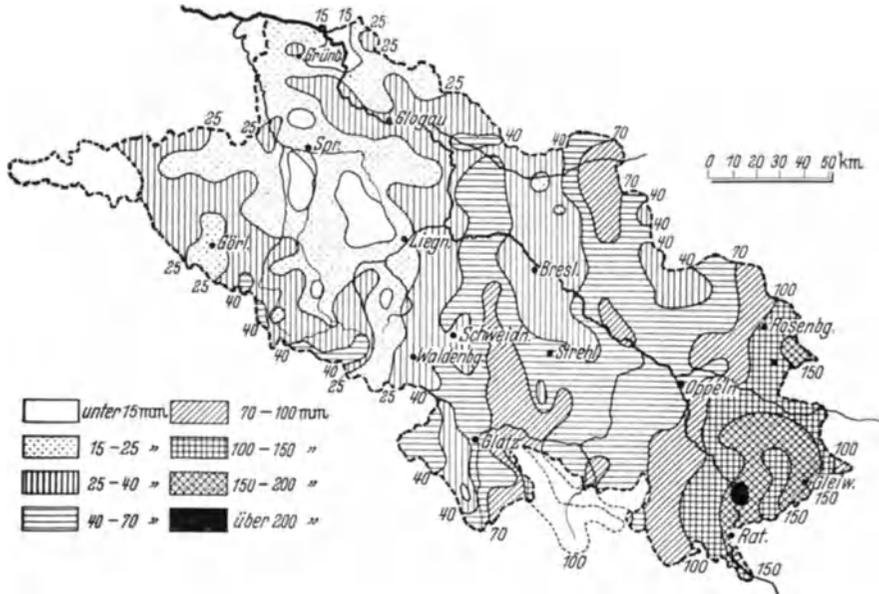


Abb. 14. 48stündige Niederschlagssummen in Schlesien, gefallen vom 25. 7. 39 7 Uhr bis 27. 7. 39 7 Uhr.

Durch die Untersuchungen KNOTHES sowie KNOTHES und MOESES sind wir jetzt über die *meteorologischen Vorbedingungen* der schlesischen Hochwasserkatastrophen unterrichtet.

Nach einem nassen und kühlen März, dessen beide letzte Drittel mit reichem Schneefall beinahe winterlich waren, hatte der April 1939 mildes und trockenes Wetter gebracht. Ganz Mitteleuropa zeigte positive Temperaturabweichungen vom langjährigen Mittel und negative Abweichungen von den normalen Niederschlagswertungen. Ganz anders verhielt sich der Mai 1939, der in ganz Mitteleuropa zu kalt, zu naß und trübe war. Die Niederschläge führten, wie schon im August/September 1938, in Schlesien wieder zu katastrophalen Hochwassererscheinungen. Das schlesische Flußnetz reagierte im allgemeinen auf diese ersten Mainiederschläge damit, daß die Wasserstände, die zu Monatsbeginn unter dem langjährigen Mittelwasser lagen, diesen Stand überschritten und das Abrollen einer mäßig hohen, sehr gedehnten Welle verursachten. Um die Mitte des Mai aber führten Stark- und Dauerregen zu einem überaus steilen Anstieg der Wasserstände. Sehr bald kam es allenthalben zu Ausuferungen.

Den starken Niederschlägen war die berühmte *Vb-Wetterlage* vorausgegangen, die uns schon im August/September 1938 das schlimme Hochwasser gebracht hatte.

Der Ausklang der Unwetterlage vom Mai brachte im Juni 1939 über Schlesien vorübergehend noch stärkere Regenfälle in Verbindung mit örtlichen Gewittern.

Mitte Juli kam es wieder zu einer *Vb-artigen Störungswelle*, die jedoch nur im Nordwesten Schlesiens tägliche Regenmengen bis zu 35 mm brachte. Aber 9 Tage später begannen Niederschläge von ganz ungewöhnlicher Ergiebigkeit einzusetzen, welche eine vom oberen Odergebiet kommende *Hochwasserwelle* auslösten, deren Wasserstände die vom Herbst 1938 und vom Mai 1939 weit übertrafen. Durch Aneinanderführung von Luftmassen entgegengesetzter Eigenschaften entwickelte sich wieder die gefürchtete *Wetterlage Vb*, die in Verbindung mit der Einwirkung der orographischen Verhältnisse zur Auslösung gewaltiger Regengüsse in Schlesien führte. Diese begannen am 25. Juli und brachten bis zum 26. früh in dem Gebiet zwischen *Oderberg* und *Annaberg* stellenweise bereits Niederschlagsmengen von

über 100 mm. Am 27. Juli sind die Starkregen über Schlesien beendet. Ihre Verteilung geht aus der *Niederschlagskarte* hervor, die ich der Arbeit von *KNOTHE* und *MOESE* entnommen habe (Abb. 14). Besonders belastet wurde das Gebiet des Oberlaufes der Oder. Unmittelbar nach dem Starkregen setzte eine ungeheure Hochwasserwelle ein, die anschaulich von *KNOTHE* und *MOESE* in einer Tafel wiedergegeben wird (Abb. 15), welche die Wasserstände an den

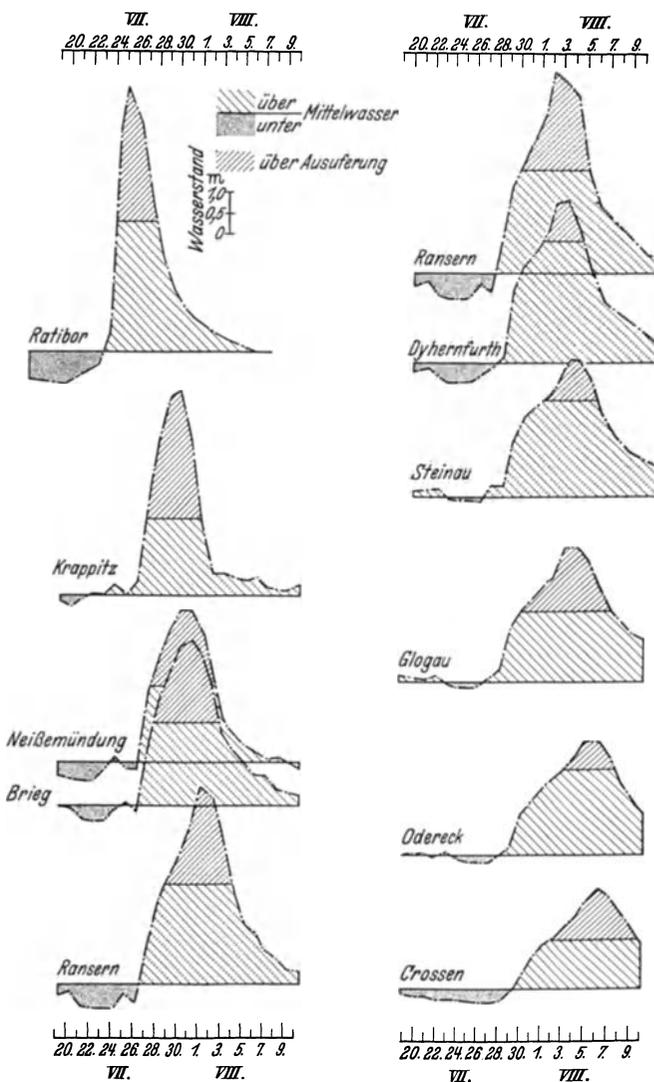


Abb. 15. Wasserstände der Oder vom 19. 7.—10. 8. 39.

Meßstellen zeigt, die für diese Untersuchungen in Schlesien eingerichtet sind: beginnend bei Ratibor, nahe dem Ursprung der Oder, bis hinunter nach Crossen, wo der Fluß in die Mark Brandenburg übertritt. Die dunkler schraffierten Gipfel der Diagramme geben die Wassermassen wieder, welche sich in Überflutungen auswirkten. Wieder wird das schlesische Land von einem fürchterlichen Hochwasser heimgesucht, und soweit die Fluren in den Flußniederungen nicht unter Wasser stehen, sind Felder und Wiesen durch die gewaltigen langdauernden Regengüsse vollkommen durchnäßt und verschlammmt. Anschließend an das Hochwasser setzte eine *Schönwetterperiode* ein, die sich bis Mitte September hinzog und in deren Verlauf sich eine *umfangreiche Schlammfieberepidemie* entwickelte.

Welches Ausmaß diese Epidemie tatsächlich erreichte, läßt sich mangels einer gesetzlichen Meldepflicht naturgemäß nicht sagen. Aus genauen Feststellungen in einzelnen Kreisen darf der Schluß gezogen werden, daß *Tausende* von Schlammfiebererkrankungen auftraten.

Im Sommer 1940, der ungewöhnlich *kühl* verlief, *blieb das Schlammfieber* aus. Einige wenige Fälle sind zu unserer Kenntnis gekommen bzw. von uns serologisch nachgewiesen worden: es handelte sich ausschließlich um sporadische Erkrankungen.

Der Wetterbezirkszentrale *Breslau* verdanke ich nachstehende Monatsmittel der Temperatur und der Niederschläge in den Jahren 1939 und 1940.

Tabelle 3. Monatsmittel in Breslau.

| Monat | 1939 | | 1940 | |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Temperaturen | Niederschlag | Temperaturen | Niederschlag |
| Januar | + 2,0 | 32,0 | —11,3 | 27,2 |
| Februar | + 3,2 | 21,3 | — 8,1 | 22,1 |
| März | + 1,4 | 64,3 | + 1,6 | 36,9 |
| April | 10,3 | 21,9 | 8,5 | 22,7 |
| Mai | 11,4 | 144,9 | 12,6 | 60,0 |
| Juni | 17,7 | 60,6 | 18,7 | 33,3 |
| Juli | 19,0 | 101,3 | 18,4 | 43,2 |
| August | 19,3 | 88,1 | 15,4 | 62,1 |
| September | 13,7 | 99,7 | 13,2 | 79,4 |
| Oktober | 7,0 | 76,8 | 8,1 | 33,8 |
| November | 5,1 | 26,3 | 8,9 | 55,2 |
| Dezember | — 1,7 | 54,8 | | |

Es handelt sich um die Beobachtungen der einen Station Breslau. In manchen Gebieten sind, wie vorhin erwähnt, die Niederschlagsmengen im Sommer 1939 noch viel exzessiver gewesen. Immerhin gehen aus den angegebenen Zahlen die Witterungsunterschiede in den beiden Jahren zur Genüge hervor.

Der unmittelbare Kontakt mit dem Überschwem-

mungswasser, mit dem durchnäßten bzw. verschlammten Boden oder mit aus dem Wasser geborgenen Feldfrüchten führt zur Infektion durch die Leptospiren. Vermutungen, *Insekten* könnten als Zwischenträger eine Rolle spielen, haben sich als Irrtum erwiesen. Auch Übertragungen von Mensch zu Mensch sind nie festgestellt worden. Schon NEUMANN führt in seiner oben erwähnten Veröffentlichung über die Epidemie im Glogauer Kreise 1891 ausdrücklich an: „Im Dorfe *Zerbau bei Glogau* wohnen Landarbeiter und Handwerker (Maurer, Zimmerleute, Fabrikarbeiter), etwa je zur Hälfte, dicht beieinander; — keiner der letzteren erkrankte, nur die im Felde beschäftigten Personen.“

Während der Epidemie von 1926/27 erhielten wir Mitteilungen aus den Kreisen Frankenstein und Schweidnitz, daß dort Schlammfiebererkrankungen bei Schweizern, Melkern und sonstigem Stallpersonal auftraten, die zwar nicht

selbst auf überschwemmtem Gelände gearbeitet, aber *nasses* oder *verschlammtes Grünfutter* im Stall verfüttert hatten.

1891 wurde das Schlammfieber im Volksmunde auch als „*Weiberfieber*“ bezeichnet. FR. MÜLLER hat bereits damals darauf hingewiesen, daß in den betreffenden Gegenden die Feldarbeit hauptsächlich von Frauen geleistet wurde. Einen beachtenswerten Beitrag zu der Frage der Beteiligung der beiden Geschlechter am Schlamm-Feldfieber lieferte eine Gruppenerkrankung von 15 Fällen, die im Sommer 1938 nach der Ausuferung der Oder in *Glockenau*, Kreis Oppeln, auftrat (Abb. 16). Betroffen wurden ausschließlich Frauen, während die Männer, die ebenso im Überschwemmungswasser gearbeitet hatten, gesund blieben.



Abb. 16. Oder bei Glockenau, Kreis Oppeln. Schlammfieber 1938.

Die Männer hatten *lange Schafstiefeln* getragen, während die Frauen *barfuß* ihre Arbeit verrichteten.

Wie bereits erwähnt, ist das Schlammfieber eine Krankheit der *ländlichen Bevölkerung*. Eine große Überraschung brachte infolgedessen zunächst der Schlammfieberausbruch im Sommer 1939 im Kreise *Frankenstein* nach ausgedehnten Überschwemmungen insofern, als neben Hunderten von Landleuten, die im Überschwemmungswasser gearbeitet hatten, auch zahlreiche *Einwohner der Stadt Frankenstein* erkrankten, bei denen eine landwirtschaftliche Betätigung mit Sicherheit auszuschließen war. Die erkrankten Städter hatten aber *ausnahmslos* in dem am Stadtrande gelegenen, ganz neuzeitlich eingerichteten *Freibad gebadet*, das von einem kleinen Wasserlauf gespeist wird. Dieser Bach fließt durch eine Geländesenke, deren flache Hänge unter dem Pfluge sind. Der Bach passiert zunächst ein Vorklärbecken und wird dann in ein Plansch- und anschließend in das Schwimmbecken geleitet (Abb. 17 und 18). Die riesigen Niederschlagsmengen, von denen oben berichtet wurde, hatten von den Äckern Mutterboden in den Wasserlauf abgeschwemmt. Die in ihm enthaltenen Leptospiren gelangten auf diese Weise in das Badebecken.

Aus dem Blut von 11 Kranken der Frankensteiner Epidemie züchteten wir Leptospiren (*grippotyphosa*). Im ganzen von 39 Patienten erhielten wir Blutproben zur Prüfung; bei sämtlichen fiel die Agglutination-Lysis positiv aus, zuweilen erst bei der 2. oder 3. Einsendung.

Ein alter Schlammfieberherd, der uns schon aus den Seuchenausbrüchen der achtziger Jahre, sowie denen von 1891 und 1926/27 bekannt ist, beteiligte

sich auch an der Epidemie von 1939: der Kreis *Grottkau*, Bez. Oppeln. Die Erkrankungen setzten dort nach dem Auftreten der Überschwemmungen Mitte Juli ein. Allein von 150 Fällen hat der Amtsarzt Kenntnis bekommen; 129 Patienten kamen in Krankenhausbehandlung. Bei einem Kranken, der schon am

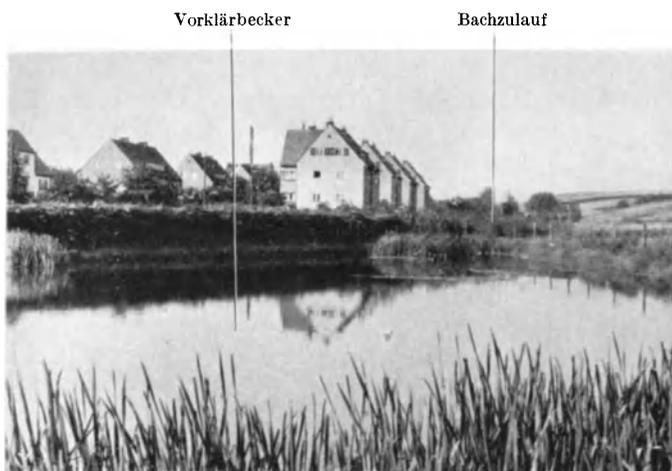


Abb. 17. Vorklärbekken.

2. Fiebertage eingeliefert wurde, züchteten wir *Leptospiren* aus dem Blute. Bei 77 Patienten konnten wir die Diagnose Schlamm-Feldfieber serologisch sichern.



Abb. 18. Plansch- und Schwimmbecken.

56 der Erkrankten entstammten der *Grottkauer Erziehungsanstalt*, die auf Grund militärischer Anordnungen geräumt werden mußte. Die Schüler wurden auf dem Lande untergebracht, besonders in *Alt-Grottkau*. In diesem Dorf befindet sich ein Teich, der damals ufervoll war und unter der Einwirkung der

Niederschläge ausferte und von den Jungen ausgiebig zum Planschen und Baden benutzt wurde. Alsbald setzten die Fiebererkrankungen ein (Abb. 19).

Wiederholt haben wir Schlammfieberepidemien erst „anamnestisch“ erfaßt. So im Frühjahr 1939 eine Epidemie, die sich in der Zeit vom August bis Oktober 1938 im Landkreise *Liegnitz* nach ausgedehnten Niederschlägen entwickelt hatte und über die ich bereits ausführlich (S. 163) berichtete.

Der Schlammfieberausbruch des Sommers 1939 im Kreise *Strehlen* wurde im wesentlichen auch erst nachträglich ermittelt, und nur die letzten Ausläufer konnten gleichzeitig verfolgt werden. Bemerkenswert war, daß hier von 20 Schlammfieberfällen, die im Kreis-Krankenhaus zur Behandlung kamen,



Abb. 19. Ausgeferteter Teich bei Alt-Grottkau. Schlammfieberepidemie 1939. (Die Aufnahme konnte erst im Dezember 1939 angefertigt werden, als schon leichter Frost herrschte).

zwei erst im November, einer sogar erst im Dezember auftraten. 12 Patienten, die unter der Diagnose „Grippe“ behandelt waren, wurden später zur Nachuntersuchung bestellt und von ihnen auf unsere Bitte Blut entnommen. Ausnahmslos gaben sie zum Teil sehr starke Reaktionen mit *L. grippo-typhosa*. Welche Ausmaße die Epidemie im landwirtschaftlichen Kreise *Strehlen* angenommen hatte, ließ sich nachträglich nicht mehr feststellen. Zweifellos ist sie sehr umfangreich gewesen (HOFFMANN).

Eine dritte, auch vorwiegend anamnestisch festgestellte Epidemie des Sommers 1939 betraf die Gegend von *Nimptsch*, Kreis *Reichenbach*, ein Gebiet im Gebirgsvorland mit ausgedehnten Ackerflächen, großen, zum Teil reichlich bewässerten Weidestrecken, so daß es dort leicht zu Überschwemmungen kommt (WOLF). Die Personen, die dort, wie sich rückschauend sagen ließ, unter den typischen Erscheinungen des Schlammfiebers erkrankten, und von denen 80 in Krankenhausbehandlung kamen, hatten ausnahmslos auf überschwemmten bzw. verschlammten Feldern und Wiesen gearbeitet. Jeder der Ärzte dieses Gebietes gab nachträglich an, etwa 100 derartiger Patienten in Behandlung gehabt zu haben. Von einer Anzahl Genesener erhielten wir Blutproben zum Agglutinations-Lysisversuch, der durchweg stark positiv für *L. grippo-typhosa* ausfiel.

Auch im Kreise *Münsterberg* traten 1939 nach den Juli-Überschwemmungen „ziemlich gehäuft“ fieberhafte Erkrankungen auf; 5 Kranke mußten in stationäre Behandlung kommen. Sie hatten im Überschwemmungsgebiet im Wasser gearbeitet. Nach den vorliegenden Krankenblättern und Temperaturkurven handelt es sich, wie auch die serologische Untersuchung bestätigte, um typisches Schlammfieber.

Im *Landkreise Breslau* kam es nach den Juli-Niederschlägen 1939 zu zahlreichen, meist in Gruppen oder sporadisch auftretenden Schlammfiebererkrankungen; von 21 dieser Patienten erhielten wir Blutproben, meist aus dem späteren Verlaufe der Affektion. Die Serumreaktionen waren durchweg stark positiv für Schlamm-Feldfieberleptospiren. Dr. BOCK-RÖSSLINGEN hat die Kranken auf das sorgfältigste beobachtet; ihm verdanke ich wertvolles Beobachtungsgut. Die Kranken hatten entweder in kleinen Wasserläufen bzw. in Teichen gebadet oder aber im Überschwemmungswasser auf Feldern und Wiesen gearbeitet.

Ein besonderes Interesse verdient ein örtlich begrenzter Schlammfieberausbruch, eine ausgesprochene *Badeepidemie*, die erst nachträglich aufgeklärt werden konnte, und auf die ich durch den Armeehygieniker Prof. Dr. KISSKALT und den beratenden Internisten Prof. Dr. WIRZ aufmerksam gemacht wurde. Eine Wehrmachtseinheit lag 1939 in der den Regengüssen folgenden warmen Zeit in Franzdorf, Kreis Neiße, in Quartier und benutzte den Schloßteich, der von einem aus Feldern und Wiesen kommenden Bache durchflossen wird, als willkommene Badegelegenheit. Nach mehreren Tagen traten bei diesen Wehrmichtsangehörigen schwere Fiebererkrankungen auf, die von dem zuständigen Truppenarzt, der die anbefohlene Typhusschutzimpfung durchgeführt hatte, zunächst als „Impftyphus“ gedeutet wurden. Auch er selbst erkrankte, und zwar recht schwer, nachdem er beim Baden eine erhebliche Menge *Teichwasser geschluckt* hatte. Als schließlich gegen 80 Angehörige der Einheit erkrankt und zum Teil in das *Neißer* Krankenhaus verlegt waren, ordnete der Befehlshaber trotz der ärztlichen Diagnose „Impftyphus“ ein Badeverbot an und ließ das Badebecken entleeren. *Sofort hörten die Erkrankungen auf.*

Als ich nachträglich von der Epidemie Kenntnis bekam, lag nur noch ein Patient im Krankenhause. Ich konnte sein Blut untersuchen: Agglutination-Lysis für *L. grippo-typhosa* 1:60000+. Die Nachfrage bei dem Quartiergeber der Einheit ergab, daß man über das Vorkommen des Schlammfiebers in dieser Gegend unterrichtet war, und daß es auch unter den Einheimischen im Sommer 1939 sich verbreitet hatte.

Ich fasse zusammen: Das Schlamm- oder Feldfieber tritt in gewaltigen, schon als Pandemien zu bezeichnenden, Tausende von Erkrankungsfällen umfassenden *Seuchenausbrüchen*, in *Gruppen-* und in *sporadischen Fällen* auf. Bietet sich Gelegenheit, einen solchen Seuchenausbruch in seiner Entwicklung genauer zu verfolgen, so gleicht seine bildliche Darstellung der einer explosionsartig entstandenen Epidemie. Während des großen Schlammfieberausbruches in Schlesien 1926 wurde in dem besonders befallenen Kreise *Ohlau* auf Grund der Bestimmungen des Landesseuchengesetzes von 1905 zeitweise die Meldepflicht eingeführt, durch die auch die zurückliegenden Fälle betroffen werden sollten. Wenn auf diese Weise sicher auch nur ein Bruchteil der tatsächlich erfolgten Infektionen erfaßt wurde, so ergibt das auf Grund der Meldungen gezeichnete Diagramm (Abb. 20) doch ein sehr charakteristisches Bild.

Derartige Seuchenausbrüche kommen nur im Anschluß an *ausgedehnte Überflutungen* von Feldern und Wiesen vor, auf denen die Arbeit weitergeht, um von der Ernte zu retten, was noch zu retten ist, oder wenn im Überschwemmungswasser gebadet wird. Es findet also ein *langdauernder Kontakt* des offenbar leptospirenhaltigen Wassers mit der Körperoberfläche statt. 1926 hatten im Kreise *Ohlau* von 786 erkrankten Personen, über die verwertbare Meldungen vorlagen, gearbeitet bzw. gebadet auf

überschwemmten bzw. verschlammten Wiesen 761,
auf überschwemmten Feldern gearbeitet . . . 22,
in Gärten gearbeitet 3.

Über die Beteiligung der verschiedenen Altersstufen an den Erkrankungen stellte ich aus den Meldungen des Kreises *Ohlau* folgendes fest: Es erkrankten von

Personen des 1. Lebensjahres 11
 „ „ 2. „ 273
 „ „ 3. „ 134
 „ „ 4. „ 113
 „ „ 5. „ 68
 „ „ 6. „ und darüber 64.

Was die Zahl der leichten bzw. schweren Fälle und ihre Verteilung auf die beiden Geschlechter anbetrifft, so habe ich aus den Meldungen der Ärzte des Kreises *Ohlau* folgendes ermitteln können:

Von 870 Erkrankten waren:

männlichen Geschlechts . . . 524
 weiblichen Geschlechts . . . 346

von 373 leicht Erkrankten waren:

männlichen Geschlechts . . . 217
 weiblichen Geschlechts . . . 156

von 450 als schwer erkrankt gemeldeten waren:

männlichen Geschlechts . . . 280
 weiblichen Geschlechts . . . 170

Es ist wohl anzunehmen, daß mehr Männer als Frauen an der schweren Arbeit im Überschwemmungswasser beteiligt waren bzw. im Überschwemmungswasser gebadet haben. Infolgedessen läßt sich aus den angeführten Zahlen nur schließen, daß *beide Geschlechter etwa gleichmäßig* befallen wurden, und daß für sie auch *kein Unterschied in der Schwere der Erkrankung* bestand, Auffassungen, zu denen auch RIMPAU gelangt, der sehr treffend vom Feldfieber als einer „Aufsuchkrankheit“, von einer „Aufsuchinfektion“ spricht, im Gegensatz zu den kontagiösen „Zubringekrankheiten“ bzw. „Zubringeinfektionen“ bei sonstigen bakteriellen Heimseuchen.

Aus der unterschiedlichen Beteiligung der einzelnen Altersstufen am Schlammfieber läßt sich vielleicht auf eine besondere Altersdisposition schließen, und zwar in dem Sinne, daß das 2. bis 4. Jahrzehnt eine erhöhte Erkrankungsbereitschaft besitzt. Vielleicht verfügen die alten Jahrgänge über eine durch früher überstandene derartige Erkrankungen zu erklärende *Immunität*. Allerdings waren

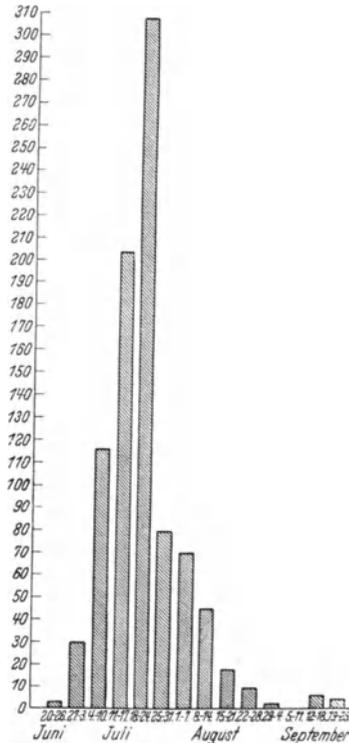


Abb. 20. Amtlich gemeldete Schlammfiebererkrankungen im Kreise Ohlau 1926.

es vielleicht auch gerade die jungen Leute, die diese anstrengende Arbeit im Überschwemmungswasser verrichteten, vor allem in ihm badeten.

Immerhin lassen sich im Sinne einer gewissen Durchseuchung der einheimischen Bevölkerung folgende Beobachtungen verwerten: FR. MÜLLER erwähnt, daß 1891 vorwiegend die zugereisten Knechte und Mägde, besonders aber die polnischen Saisonarbeiter erkrankten. RIMPAU berichtete 1926, daß sich vor allem die zugereisten Erntearbeiter empfänglich zeigten; bei der einheimischen Bevölkerung sei, wenn auch nicht durchweg, eine gewisse Immunität gegen die Infektion beobachtet worden. In demselben Sinne spricht auch MINOS Beobachtung bei den Leptospirosen auf den oberitalienischen Reisfeldern: Die Erkrankungen bei den „temporär eingewanderten Arbeitern“ überwogen stark (88%). Bevorzugt erkrankten die Leute, die das erste Mal auf den Reisfeldern arbeiteten. „Die Annahme eines weit verbreiteten Immunitätszustandes bei den ortsansässigen Arbeitern und bei denen, die seit Jahren diese Arbeiten verrichten, liegt wohl am nächsten“.

Aus der Tatsache, daß das Schlamm-Feldfieber keineswegs nur nach Überschwemmungen auftritt, sondern auch nach Arbeiten in Acker- oder Wiesensland, das durch vorangegangene Niederschläge verschlammmt oder doch zum mindesten durchfeuchtet sein muß, geht meines Erachtens hervor, daß der *Boden der Träger und die Quelle des Infektionsstoffes* ist.

Alle Beobachtungen sprechen mit Sicherheit dafür, daß *nur die langdauernde Berührung mit dem Boden*, mit dem auf ihm stehenden oder fließenden Wasser oder mit *Pflanzen* usw., die auf ihm gewachsen sind, zur Infektion führen.

Wie aber gelangt die *L. grippo-typhosa* in den Boden? In Analogie zu der Mehrzahl der bekannten pathogenen Leptospiren könnte man vermuten, daß irgendein Nager oder sonstiger Warmblüter der Träger des Schlamm-Feldfieber-Erregers ist. Diese Vorstellung beherrscht auch SCHÜFFNER so sehr, daß er sich noch 1938 dahin äußerte: „Geradezu unbefriedigend ist die Tatsache, daß der eigentliche Träger des Schlammfiebers noch in Dunkel gehüllt ist. . . wenn ich Preise zu vergeben hätte, würde ich auf diese Entdeckung eine hohe Belohnung setzen!“

SCHÜFFNER brachte in seinem auf dem III. Tropenkongreß in Amsterdam 1938 gehaltenen Vortrag, dem ich das Zitat entnahm, eine Übersicht über die „Virusreservoir“ bei Leptospirosen, die ich nachstehend wiedergebe; ich habe sie nur unwesentlich abgeändert, aber hinsichtlich der *L. Bataviae* in Italien (briefliche Mitteilung von MINO) und der *L. Sejroe* (BORG-PETERSEN) ergänzt.

Daß die *Ratte* für die *WEIL*-Leptospire tatsächlich das „Virusreservoir“ ist und mit ihrem Harn die Umwelt infiziert, dafür sprechen auch in unserem Arbeitsgebiet in Schlesien alle epidemiologischen Beobachtungen mit vollkommener Eindeutigkeit. Auch daran kann kein Zweifel sein, daß der *Hund* die Infektionsquelle für *Canicola*-Fieber ist. Hinsichtlich der übrigen pathogenen Leptospiren, die in Tieren nachgewiesen wurden, nehme ich keine Stellung, weil ich da keine eigenen Erfahrungen besitze. Für die *L. grippo-typhosa* halte ich die Voraussetzung, daß auch sie ihr Virusreservoir in einem Tier haben müsse, nicht für zwingend. Selbst wenn es uns in der Zukunft gelingen sollte,

dann und wann *L. grippo-typhosa* in den Nieren der Maus oder der Ratte nachzuweisen, würde ich daraus noch nicht den Schluß ziehen, daß die Maus bzw. die Ratte für das Schlamm-Feldfieber dieselbe Bedeutung hat, wie etwa die Ratte für den Morbus Weil. Würden sich auch sporadische und Gruppen-Schlammfiebererkrankungen mit der Hypothese eines tierischen Virusreservoirs im Sinne SCHÜFFNERS in Einklang bringen lassen. — nicht die gewaltigen Seuchenausbrüche, wie sie 1891 auftraten und wie wir sie 1926/27 und auch 1939 erlebten. Wir haben in Schlesien schon Jahre mit ungeheurer Mäuseplage gehabt, ohne daß es zu Schlammfieberausbrüchen kam. In den Schlammfieberjahren aber trat die Mäuseplage, wie ausdrücklich festgestellt werden muß, nicht auf.

Tabelle 4.

| Leptospiren | Amerika | Europa | Japan | Andamanen | Indo-china | Niederländisch-Indien | Australien |
|---|--------------------------------|--|--------------------------------|-----------|------------|-----------------------|------------|
| Krankheit verläuft oft mit Ikterus. | | | | | | | |
| Klass. Weil | R. decum. (Canis) ¹ | R. decum. (Canis) (Felis) ² | R. decum. (Canis) ¹ | | R. decum. | R. decum. | R. decum. |
| Akiyami A (Rachmat) | | | Apodemus spec. | | | | |
| Salinem (pyrogenes) | | | | | | R. brevic. Felis | Rattus |
| Batavia | | Mikromys minutus * | | | | R. decum. Felis | |
| Krankheit verläuft meist ohne Ikterus. | | | | | | | |
| Hebdomadis (Nanukayami) | | | Mikrot. monteb. | | | Canis | |
| Grippotyphosa | | | | | | | |
| Canicola | Canis | Canis | | | | | |
| Pomona | | | | | | | |
| Ballico | | | | | | | Rattus |
| Sejroe | | Mus spicilegus | | | | | |

¹ Die klassische WEIL-Leptospire ist in Amerika, Europa und Japan auch beim Hund, in Europa außerdem bei der Katze nachgewiesen worden.

² Die Batavia-Infektionen bei den oberitalienischen Reisfeldarbeitern verlaufen fast stets ohne Ikterus (MINO). — Nachtrag bei der *Korrektur*: In einer soeben erschienenen Arbeit: „Weitere Untersuchungen über die Leptospirose der Reisfeldarbeiter (Feldmäuse als Leptospirenträger)“ berichtet MINO, daß er aus 14 Mäusen (*Micromys minutus soricinus* Herm.) *Bataviae*-Stämme gezüchtet habe; ebenso aus 2 Exemplaren von *Apodemus sylvaticus* (L.), der zugleich mit der Reisfeldmaus, wenn auch in weit kleinerer Zahl, auf den Reisfeldern zu finden ist. Erwähnung verdient auch noch, daß MINO jetzt zum ersten Male durch Züchtung der *Leptospira grippotyphosa* aus dem Blute von 3 Fieberkranken das Schlamm-Feldfieber in Oberitalien einwandfrei nachweisen konnte.

Die riesige schlagartige Verbreitung des Schlammfiebers während und nach den Überflutungen landwirtschaftlicher Bezirke läßt sich aber durch die Annahme der Verseuchung des Überschwemmungswassers durch einige Nager nicht erklären; vielmehr zwingen diese Beobachtungstatsachen zu der Annahme, daß der *Schlammfieber-Erreger in den obersten Bodenschichten, wohl auch in Teichen und Tümpeln lebt*, in das Überschwemmungswasser übergeht und sich bei entsprechender Außentemperatur dank dem Gehalt des Wassers an organischen Substanzen, vielleicht auch dank der Symbiose mit einer unbekanntenen Flora und Fauna (ZUELZER) so riesig vermehrt, daß es zu einer geradezu pandemischen Ausbreitung der Seuche unter der Bevölkerung kommt, die beruflich oder beim Baden mit dem Überschwemmungswasser in Berührung tritt.

Diese Auffassung von der Epidemiologie des Schlamm-Feldfiebers, der ich seit Beginn meiner Beschäftigung mit dieser Seuche zuneige, und die die exogene Dauerexistenz des Erregers annimmt, würde allerdings voraussetzen, daß er in feuchtem Boden, im Oberflächengewässer auch in unserem Klima überwintert. Diese Annahme dürfte experimentell begründet erscheinen. JAHNEL, der die Kälteresistenz für sehr empfindlich gehaltene Erreger prüfte, kam zu überraschenden Ergebnissen. Recurrensspirochäten und Sodoku-Spirillen in Mäuseorganen sowie Pallida-Spirochäten in Kaninchensyphilomstückchen hielten 14 Tage lang die Einwirkung flüssigen Stickstoffes (-196°C) aus, ohne ihre Lebens- und Ansteckungsfähigkeit zu verlieren.

Da mir die technischen Einrichtungen, so niedrige Temperaturen zu erzeugen, nicht zur Verfügung standen, und da es mir weniger auf die Kälteresistenz der Leptospiren an sich, als vielmehr auf die Beantwortung der durch meine epidemiologischen Beobachtungen sich ergebenden praktischen Frage ankam: können Schlammfieber-Leptospiren bei uns übliche Wintertemperaturen und Temperaturen, wie sie im Schlamm zugefrorener Teiche zu erwarten sind (0°C), längere Zeit überstehen, führte ich folgende Versuche durch:

Zunächst setzten wir eine russische und eine deutsche Grippotyphosa-Kultur der Temperatur von -15°C aus und prüften sie täglich auf das Vorhandensein von lebenden Leptospiren. Sie hielten diese Temperatur nur 3 Tage aus; am 4. waren sie abgestorben.

In einem 2. Versuch brachten wir die Kulturen auf eine Temperatur von 0°C ; am 21. Tage waren sie abgestorben.

In einem 3. Versuch verwahrten wir einen Moskau-Stamm in einem auf 0°C eingestellten Frigidaire. Die Leptospiren blieben bis zum 70. Tage am Leben.

Das Maß der Kälteresistenz der Leptospira grippo-typhosa kann man demnach sehr wohl mit der Annahme einer exogenen Dauerexistenz dieses Erregers vereinbaren.

Über die *Verbreitung* des Schlamm- oder Feldfiebers in Deutschland bzw. in Europa und den übrigen außereuropäischen Ländern läßt sich noch nichts Abschließendes sagen. Die nachstehende Karte stellt lediglich einen ersten Versuch dar, all die Gebiete aufzuzeigen, in denen in Deutschland bzw. in den ihm angrenzenden Gebieten bisher Schlammfieber-Epidemien, Gruppen- oder Einzelerkrankungen festgestellt sind (Abb. 21). Nachdem, wie bereits erwähnt, neuerdings kurzfristige Leptospiroosen vom Charakter des Schlamm- oder Feldfiebers auch in außerdeutschen Ländern Europas festgestellt wurden (in Dänemark durch BORG-PETERSEN, in Oberitalien durch MINO und BABUDIERY,

im Generalgouvernement durch SARTORIUS (briefliche Mitteilung), im Protektorat Böhmen und Mähren durch DRBOHLAV, liegt die Annahme nahe, daß

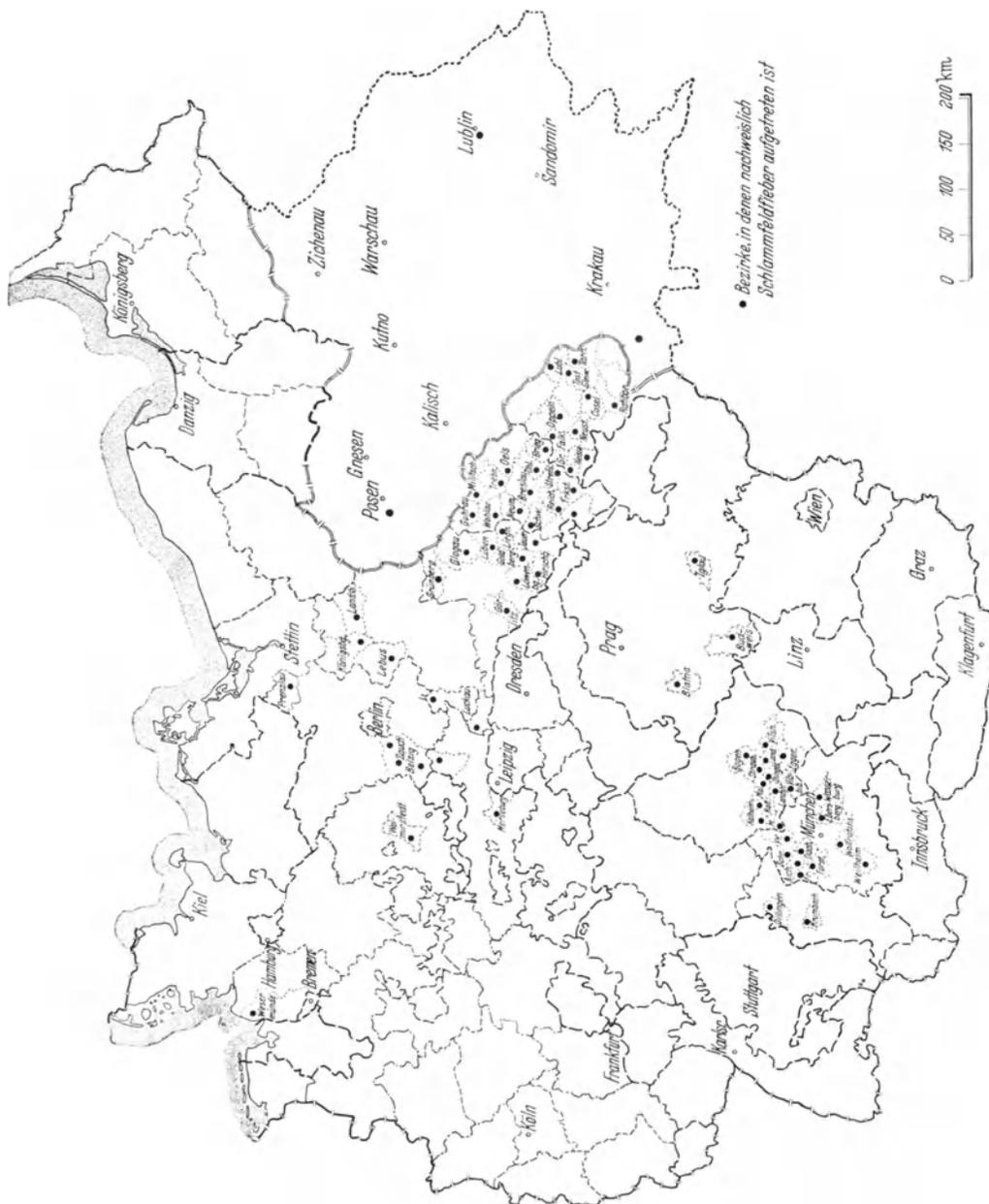


Abb. 21. Kleine Verwaltungsbezirke Deutschlands, in denen bisher Schlamm-Feldfieber nachgewiesen wurde.

die Infektionskrankheit überall dort vorkommt, wo die geschilderten klimatischen Faktoren sich auswirken. Dem steht die mir brieflich gegebene Auskunft SCHÜFFNERS gegenüber, daß er in *Holland* dem Schlamm-Feldfieber noch nicht

begegnet sei, obwohl ja dort die WEIL-Leptospire recht verbreitet ist. Auf der anderen Seite hat v. HOESSLIN, wie er demnächst berichten wird, 1940 in Westfrankreich im Tal der Charente bei Wehrmichtsangehörigen klinisch Schlamm-Feldfieber nachgewiesen, Fälle, die ich serologisch bestätigen konnte. Nach der von ihm erhaltenen Auskunft ist diese Affektion den einheimischen Ärzten schon seit langem als sog. „Charente-Fieber“ bekannt.

Für das Vorhandensein endemischer Herde sowie kleinerer oder größerer Ausbrüche von Schlamm-Feldfieber sind neben den klimatischen offenbar auch noch andere Faktoren von Bedeutung. Jeder, der sich mit der Züchtung von Leptospiren beschäftigt, weiß, wie empfindlich sie gegen Schwankungen der p_H -Zahl des Nährbodens sind. Schon SARDJITO und ZUELZER haben darauf aufmerksam gemacht, daß in den neutralen und alkalischen Wässern auf Sumatras Ostküste die Spirochäten (Leptospiren) häufig anzutreffen sind, während sie in Westjava mit seinen jungvulkanischen Formationen und Wässern von einer p_H -Zahl unter 7,0 fehlen. In Bayern (RIMPAU) haftet das Feldfieber in den tertiären Gebieten der Donau, während es anscheinend nur selten auf dem alluvialen Schottergebiet der bayrischen Hochebene vorkommt. Wir stehen hier noch ganz im Anfange der geoepidemiologischen Forschung.

Ebenso wie RIMPAU in Bayern habe ich versucht, in Schlesien endemische Schlamm-Feldfieberherde festzustellen, d. h. Gebiete zu ermitteln, in denen die Infektionskrankheit nachweislich häufiger aufgetreten ist. Die Ergebnisse habe ich in der Weise übersichtlich wiedergegeben, daß ich jedem kleineren Verwaltungsbezirk, in dem nachweislich einmal Schlammfieber aufgetreten ist, in der beigefügten Karte durch einen Kreis kennzeichnete. Ein Doppelkreis gibt an, daß hier nach Überschwemmungen ein Seuchenausbruch erfolgte. Die in die Kreise eingezeichneten Sektoren entsprechen, im Sinne des Uhrzeigers aufeinander folgend, den Zeitabschnitten, in denen bisher überhaupt Schlammfieber nachgewiesen wurde (vor 1891, Epidemie 1891, Epidemie 1926/27, 1936, 1937, 1938, 1939 und 1940). Ist also ein Sektor schwarz eingetragen, so bedeutet das: In diesem Jahre usw. ist im betreffenden Bezirk Schlammfieber aufgetreten (Abb. 22).

Die Karte zeigt, daß das Schlamm-Feldfieber in Schlesien schon fast allenthalben vorkam; eine ausgesprochene Herdbildung läßt sich kaum nachweisen, wenn auch einzelne Kreise bisher häufiger befallen wurden als andere.

Ausdrücklich möchte ich aber betonen, daß es sich auch bei dieser Schlamm-Feldfieberkarte nur um einen ersten Versuch handelt, das bisher bekannt gewordene Tatsachenmaterial zu ordnen. Zuverlässige Unterlagen wird uns erst die erstrebte amtliche Meldepflicht des Schlamm-Feldfiebers verschaffen.

Die Erörterung über die Epidemiologie des Schlamm-Feldfiebers kann ich nicht abschließen, ohne noch zu der Auffassung FR. WOLTERs über diese Frage Stellung zu nehmen.

Das Schlamm-Feldfieber ist weitgehend örtlich-zeitlich bedingt; es ist im gewissen Sinne auch eine „Bodenkrankheit“. Für WOLTER, der sich seit 40 Jahren bemüht, eine Synthese der Auffassungen PETTENKOFERs und R. KOCHs herbeizuführen, ist dies der Anlaß, nun auch das Schlammfieber in die „Familie der Bodenkrankheiten“ hinein zu zwingen, zu denen er unter anderen auch Typhus und Cholera rechnet.

Bei diesen sog. Bodenkrankheiten handelt es sich nach WOLTER „nicht um eine Infektion, sondern um eine Intoxikation durch gasförmige Krankheitsursachen von essentieller Spezifität“. Er vertritt die Auffassung, daß auch beim Schlamm- oder Feldfieber „den gefundenen mikrobiologischen Erscheinungsformen bzw. den vermuteten Vira nicht die Rolle von Krankheitserregern, sondern vielmehr die Bedeutung von einigermaßen spezifischen begleitenden Symptomen, wie HOERING sie den sog. pathogenen Mikroorganismen überhaupt zuschreibt, zu vindizieren ist.“

Aller guter Wille, sich mit einer gegnerischen Auffassung sachlich auseinanderzusetzen, versagt hier. Es geht nicht an, in solchem Falle nur Behauptungen aufzustellen, aber auf jeden Versuch einer experimentellen Begründung zu verzichten. Den schlagendsten Beweis für die Abwegigkeit WOLTERScher Hypothesen und für die Erregernatur der Leptospiren haben die Versuche mit Reinkulturen am Menschen geliefert.

Als erste führten wohl BAERMANN und ZUELZER derartige Experimente durch und zwar mit einem frisch gezüchteten Wasser-Stamm (Sarang Gitting), der vermutlich ein schwach virulenter WEIL-Stamm bzw. eine *L. grippo-typhosa* war. Am 4. Tage p. inf. trat ein kurzfristiges Spirochätenfieber mit allen charakteristischen Symptomen auf; wiederholt wurde der Erreger aus dem Blute des Patienten gezüchtet; ebenso konnten spezifische Immunstoffe in seinem Blute nachgewiesen werden.

KORTHOFF hat, wie schon erwähnt (S. 168), bei 11 chronisch Kranken eine Fiebertherapie angewandt, die er durch subcutane Injektion von *L. grippo-typhosa*-Kultur erzielte. Die Inkubation dauerte 3—9 Tage. 9 von den 11 Personen erkrankten manifest, 2 reagierten nicht. Die Krankheitserscheinungen entsprachen durchaus denen bei natürlich erworbener Infektion; 3 der Patienten bekamen den relapsartigen Temperaturanstieg. Es trat eine starke Leukocytose (bis 15000) mit ausgesprochener Linksverschiebung ein bei relativer Lymphopenie. Der Nachweis der Leptospiren im Blute gelang bei 6 Geimpften. Der Agglutinations-Lysis-Titer im Blute stieg bis auf 1:96000 an; bei den Patienten, die keine klinischen Schlammfiebererscheinungen boten, bis 1:16000.

MINO und VARVELLO gelang die percutane Infektion des Menschen mit der auf den Reisfeldern von Vercelli gezüchteten *Leptospira „mitis“* (Bataviae) und zwar durch zweistündiges Einlegen der Beine eines an multipler Sklerose leidenden Kranken in Wasser, dem 40 ccm einer üppig gewachsenen *Leptospirenkultur* zugesetzt waren. Einlegen der Hände in dieses Wasser blieb erfolglos, ebenso Einträufeln der Kultur in den Bindehautsack.

Auf Grund unbeabsichtigter Laboratoriumsinfektionen mit der klassischen WEIL-Leptospire und dem zur Pyrogenes-Gruppe bzw. zur *L. autumnalis* gehörenden indischen Stamm Rachmat und der *L. grippo-typhosa* erscheint die Annahme durchaus gerechtfertigt, daß die Leptospiren instande sind, auch die unverletzte Haut zu durchdringen (WELKER).

Das Durchwandern von WEIL-Leptospiren durch die rasierte Meerschweinchenbauchhaut ist schon früher experimentell nachgewiesen worden. VAN THIEL gelang es durch den „Badeversuch“ mit scarifizierten und längere Zeit im verdächtigen Wasser gehaltenen Meerschweinchen, WEIL-Leptospiren nachzuweisen (nach SCHÜFFNER).

INADA, IDO, HOKI und KANEKO beschrieben das schon in ihrer ersten Arbeit. UHLENHUTH und SEIFFERT fanden, daß sich Meerschweinchen durch Einreiben von virulentem Leberbrei eines mit Weil infizierten Tieres in die unverletzte Bauchhaut noch regelmäßiger infizieren lassen, als durch intraperitoneale Injektion.

Für uns ist in der Zusammenstellung WELKERS besonders wichtig der Bericht über die Infektion einer Studentin des SCHÜFFNERSchen Laboratoriums, die mit Schlammfieber-Leptospiren gearbeitet hatte. Der Agglutinationstiter des Blutes dieser Patientin stieg gegenüber dem betreffenden Schlammfieberstamm auf 1:10000.

7. Der mikrobiologisch-serologische Nachweis des Schlamm-Feldfiebers.

Wenn wirklich bei einer großen Schlammfieberepidemie nach einwandfreier Aufklärung der ersten Fälle für den Nachweis der weiteren erfahrene Ärzte auf die Laboratoriumsmethoden verzichten können, für die Feststellung der sporadischen Fälle sind die Verfahren unerlässlich. Das ist beim Schlammfieber nicht anders als beim Typhus-Paratyphus. Die Mikrobiologie gibt heute bereits dem Kliniker so weitgehende und so zuverlässige Hilfen, daß alle differentialdiagnostischen Schwierigkeiten beim Schlammfieber grundsätzlich als überwunden gelten können.

Die Schlammfieberforschung hat von den Ergebnissen auf dem Gebiete der WEIL-Diagnostik ihren Ausgang genommen und hat auf ihnen aufgebaut. Hier wie dort muß der behandelnde Arzt darüber unterrichtet sein, welche Untersuchungsverfahren in den einzelnen Stadien der Erkrankung erfolgversprechend sind; er muß auch die Grenzen der Leistungsfähigkeit dieser Methoden kennen.

Der Nachweis erfolgt zunächst durch die *Züchtung des Erregers* und dann durch die Feststellung des *Antikörpergehaltes* des Blutserums.

Der Nachweis der *Leptospira grippo-typhosa*. Nur innerhalb der ersten Krankheitswoche, meist nur innerhalb der ersten Krankheitstage sind die Erreger im Blute zu finden. Sich auf den direkten *mikroskopischen* Nachweis der Leptospiren in Blutausstrichen zu beschränken und auf die Kultur zu verzichten, würde ich widerraten. Mir ist die Feststellung der Leptospiren auf diesem Wege nie gelungen; ich versuche sie daher auch nicht mehr. Offenbar sind die Erreger im Blute des Schlammfieberkranken viel zu spärlich vorhanden. Ich stehe daher den Angaben der Untersucher, die die Leptospiren in Blutausstrichen gesehen haben wollen, sehr skeptisch gegenüber. Man kann sehr leicht Leptospiren mit Fibrinspiralen verwechseln!

Eher hat man schon Aussicht, mikroskopisch Leptospiren nachzuweisen, wenn man die Zentrifugiermethode von BLANCHARD und LEFROU in der von SCHÜFFNER und SIEBURGH verbesserten Form anwendet:

Man saugt 2—3 ccm Blut in eine Spritze auf, die vorher mit 0,2—0,3 ccm einer 20%igen Citratlösung beschickt wurde. Die Mischung wird 5—6 Min. bei 1500 Umdrehungen zentrifugiert. Die Leptospiren bleiben im Plasma, das man abpipettiert und aufs neue 5—6 Min. zentrifugiert. Die Prozedur wird ein drittes Mal wiederholt, nachdem dem 2. Abguß des Plasmas eine Spur Saponin zugesetzt wurde. Die Blutplättchen werden auf diese Weise durchscheinend und lassen die Leptospiren besser in Erscheinung treten.

Die *Leptospirenkultur aus dem Blute des Kranken*¹ ist das Nachweisverfahren, das sich am meisten empfiehlt. Die Anreicherung im *Meerschweinchen*, die sich bei der *L. icterohaem.* so sehr bewährt hat, kommt hier weniger in Frage, da die Tiere nach intrakardialer, intravenöser oder intraperitonealer Injektion nicht erkranken und sterben. Immerhin kann es zu einer vorübergehenden Anreicherung der Schlammfieber-Leptospire in der Blutbahn kommen. Auf diese Weise gewann RIMPAU einen seiner Stämme (Herzpunktion des geimpften Meerschweinchens und Weiterzuchtung im Kaninchenserumwasser).

Wünschenswert ist es, mit Krankenblut sofort nach der Entnahme die Kulturröhrchen zu beschicken; doch kann man auch eingesandte Blutproben verarbeiten. Die Verwendung der Normal- bzw. der Liquoidvenüle ist notwendig, da ein sauberes Ausgangsmaterial Vorbedingung für die erfolgreiche Leptospirenzüchtung ist. In der durch Begleitbakterien verunreinigten Kultur gehen die Leptospiren in der Regel zugrunde bzw. die Stämme reißen in den Passagen ab.

Das Züchtungsverfahren gründet sich auf die zuerst von UNGERMANN angegebene Methode der Kultur der WEIL-Leptospiren in frischem inaktiviertem Serum verschiedener Tierarten. Am besten geeignet erschien ihm Kaninchenserum unter Luftabschluß durch Paraffinöl. UHLENHUTH benutzt mit Vorteil eine 10%ige Mischung mit sterilem Brunnen- oder Leitungswasser, die er $\frac{1}{2}$ Stunde auf 56—60° erhitzt.

BAERMANN empfiehlt für Primär- oder Serienkultur: Kaninchenserum 1:10 Aqua dest.; 3 ccm Nährflüssigkeit + 10 Tropfen Patientenblut.

VERVOORT hat eine Modifikation des KLIGLERSchen Nährbodens vorgeschlagen: Pepton 1,0, Wasser 100,0, Normalphosphorsäure 3,0, so daß $p_H = 6,8$ ist. Zu 3—5 ccm Nährflüssigkeit 5—10 Tropfen Patientenblut.

Ich verwende jetzt ausschließlich die von KORTHOFF empfohlene Lösung, gebe ihr allerdings nicht Kaninchen-, sondern *Hammelserum* zu. Lediglich die Schwierigkeit bzw. Unmöglichkeit, in der Kriegszeit genügend Kaninchen für unseren sehr großen Nährbodenbedarf zu beschaffen, ließ mich zu dem Ersatz Hammelserum greifen. Nach den ersten Versuchen sah ich, daß die Leptospiren in dem verdünnten Hammelserum mindestens ebenso gut wuchsen, wie in dem Kaninchenserumwasser. Ich habe ferner den Eindruck, daß die Verwendung frischen Serums nicht erforderlich ist, im Gegenteil die Verwendung wochenlang bei $-15^{\circ}C$ eingefroren gehaltenen und kurz vor der Verwendung aufgetauten Serums besonders gute Kulturerfolge zeitigt.

Die KORTHOFF-Lösung hat folgende Zusammensetzung:

| | | | |
|------------------------------|--------|---|----------|
| Pepton Witte | 400 mg | CaCl ₂ | 20 mg |
| NaCl | 700 „ | KH ₂ PO ₄ | 90 „ |
| NaHCO ₃ | 10 „ | Na ₂ HPO ₄ 2 H ₂ O | 480 „ |
| KCl | 20 „ | Aqua dest. | 500 ccm. |

Die Flüssigkeit wird 20 Min. im Dampftopf sterilisiert, kalt filtriert und nochmals 30 Min. auf 100° erhitzt. Vor der Verwendung werden 8 ccm steriles Serum zu 92 ccm KORTHOFF-Lösung gegeben; Abfüllen in Röhrchen zu etwa je 8 ccm; Erhitzen im Wasserbade 1 Stunde auf 56° C. Vom Patientenblut werden 0,5—1,0 ccm auf je 4 Röhrchen gegeben.

¹ Der Nachweis der Leptospiren im Urin und gegebenenfalls im Liquor ist zu versuchen. Bisher gelang er nicht.

Für die Passagenkulturen verwende ich UHLENHUTHs Präcipitationsröhrchen mit je 3 ccm Nährflüssigkeit; sie werden mit etwa 0,5 ccm der vorhergehenden Kultur (geschützte sterile Pipette!) beimpft.

Paraffinöl zum Abschluß der Kultur ist nicht erforderlich, für die Verwendung der letzteren im Agglutinationsversuch sogar sehr hinderlich. Die Züchtung erfolgt im Brutschrank bei etwa 30° C.

Handelt es sich um die Originalblutkultur, so kann man sie schon nach 1—2mal 24 Stunden auf Leptospiren prüfen. Im negativen Falle darf man die Bemühungen aber nicht vor 3—4 Wochen aufgeben. Die von uns aus Krankenblut gezüchteten Grippotyphosa-Kulturen entstammten dem 2., 3. und 4. Krankheitstage. Wir fanden sie in einem Falle schon nach 2mal 24stündiger, in einem anderen erst nach 24tägiger Bebrütung der Blutkultur; die übrigen Funde wurden nach 3, 5, 6, 9 bzw. 14 Tagen gemacht.

Die Prüfung der Kultur erfolgt in der üblichen Weise im Dunkelfeld. Die Schlammfieber-Leptospiren, die sich morphologisch in nichts von der *L. icterohaem.* unterscheiden, zeigen auch die für letztere charakteristische Bewegung: Schnelles, gradliniges Vorwärts-, auch Rückwärtsschwimmen; das bei lebensfrischen Leptospiren schnell um seine Achse rotierende Mittelstück bleibt nicht gerade. Die Enden sind kleiderbügelartig abgebogen; ihre quirlartige Bewegung bewirkt offenbar die Lokomotion der Leptospire. Hin und wieder sieht man „Schwingformen“, bedingt durch ein rasendes Tempo der Rotationsbewegung, wie sie NEUMANN für die *Icterogenes* beschrieben und abgebildet hat (Abb. 23). Ich glaube, diese Schwingformen gerade in den Blutkulturen gesehen zu haben, die in der nächsten Passage abritten. Andererseits sprechen träge Bewegungen der Leptospiren und die Bildung von Knöpfchen im Verlaufe des Mittelfadens und an den Enden für das Absterben des Erregers (Abb. 24).

Häufig sieht man Leptospiren, die noch etwas feiner als *Pallidospirochäten* sind und die eine wechselnde Länge (im Durchschnitt 12—15 μ) zeigen, in der Querteilung begriffen. Sie schlenkern dann hin und her, als wollten sie



Abb. 23. „Schwingform“ einer Leptospire (nach kinematographischen Aufnahmen von NEUMANN).

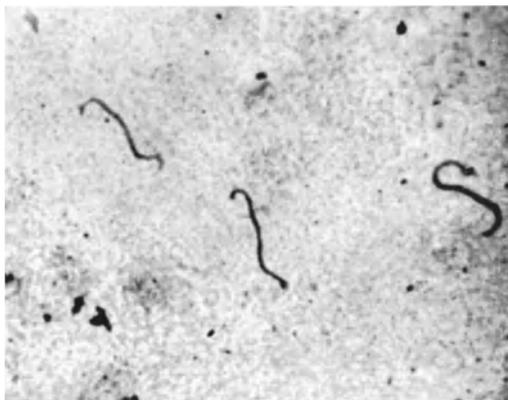


Abb. 24. Degenerationsformen der Schlammfieber-Leptospiren in Blutkultur. Vergrößerung 1600fach.

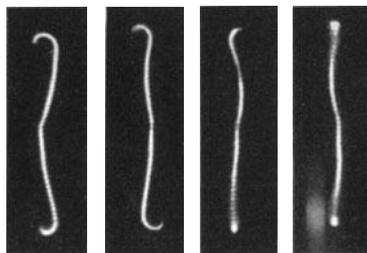


Abb. 25. Teilungsformen der Leptospiren (nach kinematographischen Aufnahmen von NEUMANN).

voneinander loskommen. Das nebenstehende Bild (Abb. 25), das den kinematographischen Aufnahmen NEUMANNs von WEIL-Leptospiren entnommen ist, gibt auch das Verhalten der *L. grippo-typhosa* sehr gut wieder.

Der Unerfahrene glaubt in den Blutkulturen gelegentlich „Leptospiren“ zu entdecken, die doch nur „*Pseudospirochäten*“ sind, feine, unregelmäßige, wellig geschlängelte Fäden, die zwar lebhaft Molekularbewegung, aber nicht die feinen Primärwindungen der Leptospiren haben. Diese Plasmaspiralen haften oft, auch zu mehreren, an geschrumpften Erythrocyten. Die Pseudospirochäten, die nach GIEMSA und mit Kernfarbstoffen gut färbbar sind, treten auch in frischen Blutpräparaten auf, wenn sie länger liegen (ZUELZER).

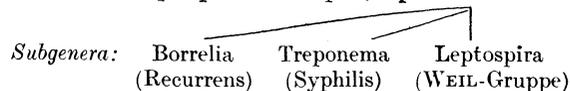
Sobald die Leptospiren in der Originalkultur dicht genug gewachsen sind, in der Regel am 5.—6. Tage, setzt man die erste Subkultur an und zwar auch in mehreren Röhrchen. Oft schon nach der ersten, zuweilen nach der 2. bis 3. Passage gibt es dann oft eine kritische Zeit: Die Leptospiren zeigen Degenerationsformen und schlechte Beweglichkeit, und nicht selten gehen sie trotz aller Bemühungen zugrunde. Nach den Beobachtungen von WALCH-SORDRAGER, SCHÜFFNER und BOHLANDER ist dabei offenbar die *Reaktion des Nährbodens* von entscheidender Bedeutung. Der Nährboden mit p_H 7,5 gibt die besten Bedingungen für das Wachstum der Leptospiren; dies Optimum dehnt sich nach beiden Seiten noch um 1 oder 2 Zehntelgrade aus. Bei Erstzuchtungen aus dem Blut bzw. Harn hat man mit besonders großer Empfindlichkeit der Erreger zu rechnen. Für die Herstellung des von ihnen verwandten Nährbodens geben die Autoren folgende spezielle Vorschrift:

„Die Stammlösung, 1,0 Pepton nach VERVOORT in Leitungswasser (nicht destilliertem!), wird durch Beifügen von 10%igem SÖRENSCHEN Phosphatgemisch auf p_H 7,1 gebracht. Dann wird 10% frisches Kaninchenserum hinzugegeben. Dadurch steigt die p_H mit großer Regelmäßigkeit um 0,4. Die Kontrolle geschieht mittels der Gaskettenmethode. Gebraucht man Farbindicatoren, dann darf man nur die Stammlösung messen. Das Blutserum gibt einen starken Eiweißfehler, der die Einstellung sehr unsicher machen kann.“

Nach Gewinnung des Leptospirenstammes ist seine *Differenzierung* durchzuführen, für die hauptsächlich die Auswertung mit monovalenten agglutinierenden bzw. lysierenden Immunsereen in Betracht kommt. Der *Meerschweinenschutzversuch* ist bei der *L. grippo-typhosa* im Gegensatz zur WEIL-Leptospire wertlos, da diese Tierart, wie bereits erwähnt, sich gegenüber der Schlammfieberinfektion refraktär verhält.

Wohl zum ersten Male sind Immunitätsreaktionen zur Einteilung pathogener Leptospiren in Arten und Typen von IDO, ITO und WANI im Jahre 1918 verwandt worden, als sie die von ihnen gefundene *L. hebdomadis* von der WEIL-Leptospire abzutrennen suchten. Nach ihnen sind zahlreiche Autoren diesen Weg gegangen. Verwandt wurden *Agglutinations-*, *Lysis-*, *Komplementbindungs-* und *Schutzversuche*, sog. *Wachstumsversuche* und Versuche mit *Thrombocyto-
barinen* (RIECKENBERGS-Phänomen). Dabei wurden wertvolle Ergebnisse im Sinne einer erfolgreichen Unterscheidung der Angehörigen der Leptospirengruppe erzielt. Die Stellung der Leptospiren im System geht aus einem Schema hervor, das SCHÜFFNER angegeben hat und das ich als Fußnote anführe¹.

¹ Nach SCHÜFFNER: *Genera*: Saprospira, Cristospira, Spirochaeta.



Es muß sehr überraschen, daß BAERMANN noch vor 10 Jahren in seinem Artikel „Die kurzfristigen Spirochätenfieber“ im Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen auf Grund seiner mit M. ZUELZER durchgeführten Untersuchungen an dem auf Sumatras Ostküste gezüchteten Leptospirenmaterial zu dem Schlusse kommt, „daß die Immunitätsreaktionen mit künstlichen und Patientenserien keinen Fortschritt zur Differenzierung oder Gruppierung der verschiedenen Stämme gebracht haben.“ So gelangten sie denn zur Überzeugung von der Einheitlichkeit der Spirochäten vom Typus der Icterogenes.

Zweifellos haben sie auch Leptospiren vom Grippotyphosa-Typ in der Hand gehabt (z. B. „Sumatra 70“); sie von der WEIL-Leptospire abzutrennen, hätte ihnen meines Erachtens gelingen müssen. Jedenfalls konnte bereits TARASSOFF nachweisen, daß die von ihm und EPSTEIN gezüchtete L. grippotyphosa durchaus eine Sonderstellung gegenüber anderen pathogenen Leptospiren einnimmt. Zwar hatten DINGER und WIERSMA-VERSCHAFFELT irrtümlicherweise behauptet, den russischen Forschern wäre nur der Nachweis der WEIL-Leptospire gelungen. Sie bezogen sich dabei auf BASCHENIN. Letzterer hatte aber nur angezweifelt, daß EPSTEIN und TARASSOFF tatsächlich Schlammfieber vor sich gehabt haben. Nun, die Zwischenzeit erbrachte den einwandfreien Nachweis, daß EPSTEIN und TARASSOFF tatsächlich Schlammfieberfälle gesehen und den Erreger dieser Infektionskrankheit gezüchtet hatten.

Systematische vergleichend-serologische Untersuchungen über die L. grippotyphosa und andere Leptospiren hat dann KARAKASEVIC in SCHLOSSBERGERs Laboratorium mit Hilfe monovalenter Immunsereen ausgeführt. Sie ergaben die Zusammengehörigkeit der im Gouvernement Moskau (EPSTEIN und TARASSOFF) und in Bayern (RIMPAU) gezüchteten Leptospirenstämme (grippotyphosa) sowie deren Identität mit der in Sumatra gewonnenen Kultur „Sumatra 70“. Sie zeigten den Gegensatz dieser Gruppe zu anderen pathogenen Leptospiren, aber auch Differenzen tiefgreifender Art im Antigenapparat der Erreger der klinisch einheitlichen Schlamm-Feldfiebergruppe. So ergab sich, daß der in Bayern gezüchtete Stamm „Mallersdorf II“ sich stark abweichend verhielt. KARAKASEVIC glaubt, wie schon erwähnt, daß in den meisten Grippotyphosa-Stämmen mindestens 2 Faktoren nebeneinander bestehen, die aber bei einigen offenbar auch einzeln auftreten können; z. B. nimmt er in den Stämmen „Moskau 5“, „Moskau 8“, „Moskau 45“ und „Sumatra 70“ nur den einen, in „Mallersdorf II“ nur den anderen an.

Inzwischen hat RIMPAU mitgeteilt, daß nach SCHÜFFNERs Feststellungen dieser Stamm „Mallersdorf II“ mit dem Sejroetyp BORG-PETERSENs identisch ist, eine Auffassung, der ich auf Grund meiner Untersuchungen nur beitreten kann.

In diesem Zusammenhange möchte ich darauf hinweisen, daß es BORG-PETERSEN und SCHÜFFNER gelang, mit Hilfe des Absättigungsversuches nach RUYs und SCHÜFFNER eine Aufteilung der klassischen WEIL-Leptospire in 2 „Biotypen“, eine „vollständige“ mit den Antigenen A+B und eine „unvoll-

Die Bezeichnung „Leptospira“ ist auf NOGUCHI zurückzuführen, der „in dem Fehlen des Achsenfadens und dem Vorhandensein der engen einander berührenden Elementarspiralen“ ein unterscheidendes Merkmal gegenüber den anderen Spirochäten sah. ZUELZER hat dem widersprochen; immerhin sind morphologische Unterschiede vorhanden, und die Bezeichnung „Leptospire“ hat sich im Schrifttum vollkommen eingebürgert.

ständige“ nur mit A zu erreichen. Das gleiche Verhalten von vollständiger zu unvollständiger Biotype wurde von GISPEN und SCHÜFFNER auch zwischen der *L. autumnalis* und dem indischen Stamm „Rachmat“ nachgewiesen.

Um nun zu den schlesischen Leptospirenstämmen zu kommen, so habe ich mit 5 Schlammfieber- und 2 WEIL-Stämmen sowie 8 anderen unten näher bezeichneten Leptospirenstämmen fremder Herkunft monovalente Kaninchen-immunseren hergestellt und diese dann im Agglutinations-Lysisverfahren mit den 15 Stämmen kreuzweise sowie mit 16 anderen Leptospirenkulturen geprüft¹.

Von den Immunseren wurden fallende Verdünnungen, von 1:50 beginnend, in UHLENHUTH-Röhrchen gebracht und zu je 0,1 ccm die gleiche Menge gut gewachsener Leptospirenkultur gegeben. Die Mischungen standen 24 Stunden im Dunkeln bei Zimmertemperatur. Die Feststellung der Ergebnisse erfolgte dann so, daß auf den Objektträger nebeneinander aus jedem Versuchsröhrchen eine Öse der Mischung gebracht und im Dunkelfeld untersucht wurde (Zeiß: Objektiv 8 A 0,20; Okular K 15 X). Die Verdünnung habe ich als Endtiter angenommen, in der noch deutliche, wenn auch spärliche Agglutinate festzustellen waren.

Tabelle 5.

| Serum- verdünnung | Agglu- tination | Lysis | Über- lebende Leptospiren |
|----------------------|--------------------|-------|---------------------------------|
| Kontrolle | 0 | 0 | + + + |
| 1:10 | +++ | 0 | + |
| 1:25 | +++ | 0 | + |
| 1:50 | +++ | 0 | + |
| 1:100 | +++ | 0 | + |
| 1:250 | ++ | + | + |
| 1:500 | + | ++ | + |
| 1:1000 | 0 | +++ | + |
| 1:2500 | 0 | +++ | + |
| 1:5000 | 0 | +++ | + |
| 1:10000 | 0 | ++ | + |
| 1:25000 | 0 | + | ++ |
| 1:50000 | 0 | 0 | ++++ |

1919 beschrieben und als „Kolonien“ bezeichnet; er hat sie, wohl zu Unrecht, mit der agglomerierenden bzw. agglutinierenden Wirkung des zum Nährboden verwandten Serums in ursächlichen Zusammenhang gebracht. SCHÜFFNER nennt diese „Knäuel“, die ZUELZER in ihrer ersten Arbeit über die WEIL-Spirochäte abbildet, „Brutnester“, BESSEMANNS „foyers de multiplication“. Es handelt sich um mehr oder minder große, im Dunkelfeld intensiv silberglänzende Klumpen von Leptospiren, die mit ihren freien Enden lebhaft Bewegungen ausführen.

Der Verlauf der Reaktion bei Verwendung eines Leptospirenstammes und seines homologen Immun- bzw. Krankenserums wird von SCHÜFFNER und MOCHTAR folgendermaßen angegeben (siehe Tabelle 5).

Bei Einwirkung eines Leptospiren-Immunsersums auf seinen homologen Stamm treten *sowohl Agglutination als auch Lysis auf* und stehen in einem gewissen alternierenden Verhältnis zueinander. Die Lysis ist, wie ausdrücklich betont werden muß, kein komplexer Vorgang (Amboceptor + Komplement).

¹ Bei diesen Untersuchungen wurde ich von den Assistentinnen des Leptospirenlaboratoriums, Fr. FIRLE und Fr. METZNER, aufs beste unterstützt. Ihnen möchte ich auch an dieser Stelle für ihre verständnisvolle, gewissenhafte Mitarbeit aufrichtig danken.

Schwierigkeiten in der Beurteilung der Agglutinationsergebnisse können dem Anfänger die Knäuelbildungen der Leptospiren, die „Kolonien“ (UNGERMANN) bereiten, die wir von der *Icterogenes* her kennen, und die auch in den Kulturen anderer Leptospirenarten auftreten. Ihr Wesen ist bisher noch nicht aufgeklärt worden. Ich verweise in diesem Zusammenhange auf die Auseinandersetzung zwischen SCHÜFFNER und BESSEMANN auf dem III. Tropenkongreß in Amsterdam 1938 und auf die Arbeit von BESSEMANN, WITTEBOLLE und DEVUEST aus dem Jahre 1939. UNGERMANN hat diese Knäuel in *Icterogenes*kulturen schon

Vereinzelte Leptospiren überleben auch bei ausgesprochener Lysis. Die Flüssigkeit solcher Tropfen mit Lysis zeigt im Dunkelfeld eine eigentümliche feinkörnige Beschaffenheit.

Ich erhalte meist etwas von dem SCHÜFFNERSchen Schema¹ abweichende Ergebnisse, jedenfalls bei Ablesung nach 24stündiger Versuchsdauer: Die Lysis beginnt schon in den stärksten Konzentrationen, und auf die Lysis folgt dann in der Regel noch eine breitere oder schmalere Phase der Agglutination. Das hat auch BESSEMANNS beobachtet. SCHÜFFNER ist geneigt, diese an die Lysis anschließende Agglutination als die Folge von Brutnesterbildung anzusehen. BESSEMANNS hält diese Auffassung nicht für zutreffend; und ich möchte ihm beipflichten. Jedenfalls verdient diese Frage noch genauere Prüfung.

Die nachstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse unserer Agglutinations-Lysis-Versuche mit den 15 von uns hergestellten monovalenten Leptospiren-Immunsereen an ihren homologen und 16 anderen Stämmen. Die Titer sind nur mäßig hoch. Die durch die Kriegsverhältnisse veränderte Kost der Kaninchen dürfte ihre Reaktionslage nicht unbeeinflusst gelassen haben.

Der nicht sehr hohe Antikörpergehalt der Immunsereen begünstigt — und das ist ein Vorteil — eine klarere Abgrenzung der einzelnen Leptospirenarten, -typen, -rassen, oder wie man die Gruppen nun bezeichnen will.

Die Gruppen der *L. grippo-typhosa*, der *L. icterohaemorrhagiae*, der *L. Sejroe*, der *L. Mezzano* (Pomona?) treten klar hervor. Innerhalb der Gruppen machen sich nicht unerhebliche Schwankungen in der Beeinflußbarkeit der Leptospiren durch das homologe Immunsereum bemerkbar; besonders bei den Schlammfieber-Leptospiren ist das der Fall. Auffallend reaktionsbereit ist der Stamm „Mallersdorf“. Ob die erwähnten Unterschiede auf besonderen Partialantigenen beruhen, lasse ich zunächst dahingestellt. Hier kam es mir nur darauf an, nachzuweisen, daß sich *mit Hilfe monovalenter Immunsereen durch den Agglutinations-Lysisversuch Leptospirenstämme unschwer eingruppiieren lassen*.

Rechte Mühe verursacht die saubere Fortzucht der Leptospirenreinkulturen. Da nicht mit der ausgeglühten Öse, sondern mit steriler Pipette übergeimpft wird, kommt es sehr leicht zur Verunreinigung der Kultur mit Luftkeimen. Gegen manche Begleitbakterien sind die Leptospiren recht unempfindlich; in der Symbiose mit anderen gehen sie zugrunde. Es ist daher wichtig, über Verfahren zu verfügen, solche Mischkulturen zu reinigen. Restlos befriedigende Leistungen hat nach unseren Erfahrungen keins aufzuweisen.

Da die Leptospiren im allgemeinen spezifisch leichter sind als die Begleitbakterien, kommt man zur Not mit scharfem, langdauernden *Zentrifugieren* der Kulturröhrchen aus.

Leptospiren passieren sog. keimdichte Filter. Daher kann man die verunreinigten Kulturen mit oder ohne vorausgegangenes Zentrifugieren durch *SEITZ-Filter* schicken und auf diese Weise säubern.

SCHÜFFNER empfiehlt das Meerschweinchen als *lebendes Schnellfilter* für verunreinigte Leptospirenkulturen.

Er spritzt 0,5—1,0 ccm Kultur einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle, entnimmt nach 10 Min. die gleiche Menge Blut durch Herzpunktion und verteilt es auf 3 frische Kulturröhrchen mit VERVOORTSchen Nährböden. Nach seinen Beobachtungen enthält dann das Blut nur Leptospiren, die rasch aus der Peritonealhöhle auswandern und so mit einem großen Vorsprung in den Kreislauf gelangen. Auch meerschweinchen-apatogene Leptospiren, grippo-typhosa, Wasser-Leptospiren usw. finden, den Weg in die Blutbahn.

Tabelle 6. Auswertung von 15 mono-

| Leptospiren-Stämme | | Monovalente | | | | | |
|---|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | Schlesien 1 | Schlesien 2 | Schlesien 3 | Schlesien 4 | Schlesien 6 | Schlesien 7 |
| | | Grippe- | | | | | |
| Grippe- typhosa- Stämme | Schlesien 1 | 30000+ | 5000+ | 5000+ | 10000± | 4000+ | 10000+ |
| | Schlesien 2 | 4000± | 30000± | 5000+ | 5000± | 4000+ | 5000+ |
| | Schlesien 3 | 8000+ | 10000+ | 30000+ | 10000± | 4000+ | 10000± |
| | Schlesien 4 | 10000± | 30000+ | 10000+ | 50000+ | 4000+ | 10000± |
| | Schlesien 6 | 10000± | 30000± | 50000+ | 5000+ | 10000± | 10000+ |
| | Schlesien 7 | 10000+ | 10000+ | 50000+ | 10000± | 5000± | 10000+ |
| | Mallersdorf (Bayern) | 50000+ | 50000+ | 50000+ | 30000+ | 5000± | 30000± |
| | Moskau (Rußland) | 10000+ | 10000+ | 5000+ | 5000+ | 4000+ | 10000± |
| Sumatra 70 (Niederl. Indien) | 10000± | 5000+ | 5000+ | 5000+ | 8000+ | 5000± | |
| WEIL- Stämme | Nolte (Schlesien) | — | — | — | — | — | — |
| | Ratte Brieg (Schlesien) | — | — | — | — | — | — |
| | Lebe (Leipzig) | — | — | — | — | — | — |
| | Co. (Italien) | — | — | — | — | — | — |
| | Zini (Italien) | — | — | — | — | — | — |
| | Fiumicino (Italien) | — | — | — | — | — | — |
| | Wismar (Deutschland) | — | — | — | — | — | — |
| Hunde- Lepto- spir. | Canicola I (Holland) | — | — | — | — | — | — |
| | Sumatra 30 (Niederl. Indien) | — | — | — | — | — | — |
| Sejroe- Stämme | Sejroe (Origin.) (Dänemark) | — | — | — | — | — | — |
| | Mallersdorf II (Bayern) | — | — | — | — | — | — |
| Japan | Hebdomadis | — | — | — | — | — | — |
| | Autumnalis | — | — | — | — | — | — |
| Batavia- Stämme | Batavia (Niederl.-Indien) | — | — | — | — | — | — |
| | Batavia var. oryc. (Italien) | — | — | — | — | — | — |
| | Pavia I (Italien) | — | — | — | — | — | — |
| | Ratte Hospital ? | — | — | — | — | — | — |
| Pomona ? | Mezzano I (Italien) | — | — | — | — | — | — |
| | Mezzano II (Italien) | — | — | — | — | — | — |
| Wasser- Stämme (Pseudo- icterogenes s. Biflexa) | Wa O II | — | — | — | — | — | — |
| | Parapatan | — | — | — | — | — | — |
| | Tjapanas | — | — | — | — | — | — |

valenten Leptospiren-Immunsereen:

| Immunsereen | | | | | | | | |
|-------------|--------|--------|-------------|------------|--------|----------------|------------|----------|
| Mallersdorf | Moskau | Nolte | Brieg-Ratte | Canicola I | Sejroe | Mallersdorf II | Mezzano II | Tjapanas |
| typhosa | | Weil | | | Sejroe | | Pomona? | Wasser |
| 30000+ | 30000+ | — | — | — | — | — | — | — |
| 5000+ | 5000+ | — | — | — | — | — | — | — |
| 10000+ | 30000± | — | — | — | — | — | — | — |
| 30000+ | 30000+ | — | — | — | — | — | — | — |
| 30000± | 30000± | — | — | — | — | — | — | — |
| 10000+ | 30000+ | — | — | — | — | — | — | — |
| 100000+ | 30000± | — | — | — | — | — | — | — |
| 5000+ | 5000± | — | — | — | — | — | — | — |
| 10000+ | 5000+ | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | 10000+ | 8000± | 100+ | — | — | — | — |
| — | — | 10000+ | 50000+ | — | — | — | — | — |
| — | — | 5000± | 1000+ | — | — | — | — | — |
| — | — | 5000± | 5000+ | — | — | — | — | — |
| — | — | 5000+ | 5000± | — | — | — | — | — |
| — | — | 5000± | 5000+ | — | — | — | — | — |
| — | — | 5000± | 5000+ | — | — | — | — | — |
| — | — | 500+ | — | 1000+ | — | — | — | — |
| — | — | 100+ | — | 1000+ | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | 4000+ | 1000+ | — | — |
| — | — | — | — | — | 4000+ | 10000+ | — | — |
| — | — | — | — | — | 600+ | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | 1000+ | — |
| — | — | — | — | — | — | — | 10000+ | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | 8000+ |

Leider halten gelegentlich die Begleitbakterien mit den Leptospiren Schritt und erscheinen neben letzteren in den Herzblutkulturen.

Für die Differenzierung des reingezüchteten Leptospirenstammes kann, das sei hier nur noch kurz erwähnt, außer dem Agglutinations-Lysisversuch auch das RIECKENBERG-*Phänomen* in Anwendung kommen. An Trypanosomen von RIECKENBERG entdeckt, ist diese Immunitätserscheinung von KRITSCHESKI und TSCHERIKOWER eingehender studiert und der in Frage kommende Antikörper „Thrombocytobarin“ bezeichnet worden; er vermittelt bei gleichzeitiger Anwesenheit von Komplement die Beladung der homologen Erreger mit Blutplättchen. BRUSSIN wandte die Methode zur Differenzierung von Recurrens-spirochäten, KRITSCHESKI und TSCHERIKOWER sowie KRITSCHESKI und LEBEDEWA zur Identifizierung und Differenzierung von Leptospiren an.

BAU KIEN-HUN hat auf Veranlassung SCHLOSSBERGERS die praktische Wertbarkeit des RIECKENBERG-*Phänomens* für die Abgrenzung der verschiedenen Leptospirenarten einschließlich der *L. grippo-typhosa* geprüft und gleichzeitig festzustellen versucht, inwieweit diese Methode und der Agglutinations-Lysisversuch übereinstimmende bzw. parallel laufende Resultate geben. Das RIECKENBERG-Phänomen erwies sich als ebenso brauchbar wie die Agglutination-Lysis; ein Parallelismus war aber keineswegs immer festzustellen, woraus BAU KIEN-HUN in Übereinstimmung mit KRITSCHESKI und TSCHERIKOWER den Schluß zieht, daß Thrombocytobarine und Agglutinine *verschiedenartige* Antikörper sind.

Die Versuchsanordnung BAU KIEN-HUNs, die auch ich benutzte, und mit der ich brauchbare Ergebnisse erhielt, ist folgende:

Je 1 Tropfen fallender Immunsereverdünnungen, 1 Tropfen gut gewachsener Leptospirenkultur, 1 Tropfen frisches Meerschweinchenblut und 1 Tropfen einer 2%igen Natriumcitratbouillon werden auf dem Objektträger gut vermischt. Nach 2 Min. überträgt man einen Tropfen dieser Mischung auf einen frischen Objektträger, bedeckt ihn mit einem Deckglas und untersucht dann im Dunkelfeld am besten mit Ölimmersion. Im positiven Falle kleben an den Leptospiren mehr oder minder zahlreiche Thrombocyten.

Der Antikörpernachweis im Krankenblut. Da der kulturelle Nachweis der Erreger des Schlammfelfiebers nur in der ersten Krankheitswoche, hauptsächlich in den ersten Krankheitstagen zu führen ist, und gerade die Landbewohner sich im allgemeinen, wenn überhaupt, erst spät entschließen, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, kommt der *serologischen Diagnose* bei dieser Krankheit eine besondere Bedeutung zu.

Auf einen positiven Ausfall der Reaktion ist vom 8.—10. *Krankheitstage* an zu rechnen. Die Titer erreichen zuweilen ungewöhnlich hohe Werte, wie wir sie bei Typhus-Paratyphus nicht kennen. Unter Umständen erhalten wir noch nach 10 Jahren und später positive Ausschläge (anamnestische Reaktion).

Der bei der WEIL-Diagnose zum Antikörpernachweis von UHLENHUTH und FROMME in Anwendung gebrachte *Schutzversuch* (intraperitoneale Injektion des zu prüfenden Serums mit leptospirenhaltiger Leberemulsion oder Blut eines WEIL-Meerschweinchens) ist beim Schlammfieber wegen der Apathogenität seiner Erreger für diese Tierart nicht anwendbar. Die Methoden der Wahl sind der *Agglutinations-Lysis-* und der *Komplementbindungsversuch*. Ersteren setzt man entweder in UHLENHUTH-Röhrchen oder unter Verwendung von Porzellanfarbnäpfchen von Günther Wagner an (SCHÜFFNER und MOCHTAR).

Wir bevorzugen die Röhrenmethode: In eine Reihe von Röhren werden, von 1:5 beginnend, fallende Verdünnungen des Krankenserums mit sterilem Leitungswasser hergestellt. Zu je 0,1 ccm der Serumverdünnung gibt man 0,1 ccm der gut gewachsenen Leptospirenkultur, schüttelt um und hält dann den ganzen Versuch, in dem natürlich negative und positive Kontrollen nicht fehlen dürfen, im Dunkeln bei Zimmertemperatur. Die Feststellung der Ergebnisse erfolgt frühestens nach 4, spätestens nach 24 Stunden. Wir bevorzugen das letztere Verfahren; die Titer liegen dann höher.

Die Untersuchung erfolgt wieder im Dunkelfeld mit dem Trockensystem (s. o.). Man entnimmt nach Umschütteln des Röhrchens je eine Öse Flüssigkeit und setzt sie auf den Objektträger, etwa 12—16 nebeneinander. Deckgläser werden nicht aufgelegt. Zum genaueren Studium des Agglutinationsphänomens muß man natürlich die Ölimmersion am Deckglaspräparat verwenden.

Die beigefügten Abbildungen sind der Arbeit SCHÜFFNERS „Akute Infectieziekten“ entnommen. Sie geben WEIL-Leptospiren wieder. Genau die

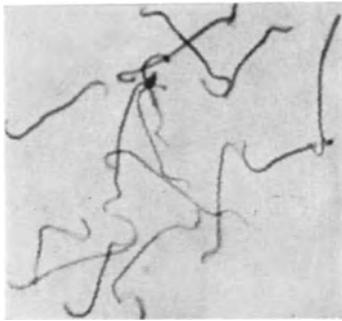


Abb. 26. Kontrolle.

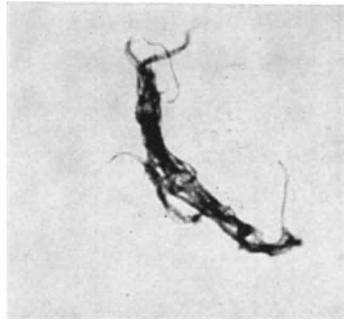


Abb. 27. Agglutinierte Leptospiren.

Abb. 26 und 27. Agglutinationsversuch. (Nach SCHÜFFNER.)

gleichen Bilder bekommt man aber auch bei Schlammfieberleptospiren (Abb. 26 und 27).

Positive Befunde in den Serumverdünnungen 1:10 und 1:50 können unspezifischer Natur sein. Von 1:100 an ist das positive Ergebnis „verdächtig“; von 1:500 an halten wir es nach 24stündiger Reaktionsdauer für *beweisend*, natürlich immer mit dem Vorbehalt, daß auch ein vor Jahren überstandenes Schlammfieber noch die Anwesenheit von Antikörpern bedingen kann.

Ebenso wie wir beim Gruber-Widal zur Typhus-Paratyphusdiagnose als Antigen ein Gemisch verschiedener Typhusstämme und daneben Paratyphus A- und B-Aufschwemmungen benutzen, müssen wir unsere Versuche zur Leptospirendiagnose mit Kulturen verschiedener Stämme ansetzen. Eine besonders günstige antigene Struktur hat nach dieser Richtung der bayrische Stamm „Mallersdorf“ (RIMPAU). Ihn verwende ich stets. Daneben benutze ich einen der von mir gezüchteten schlesischen Schlammfieberstämmen. Da es sich aber im Einzelfalle auch um einen Morbus Weil handeln könnte, muß weiterhin mindestens 1 Stamm *L. icterohaemorrhagiae* in den Versuch eingestellt werden, besser die beiden Biotypen, zum mindesten der „vollständige“ (A+B). Schließlich sind noch weitere Leptospirenfunde des betreffenden Gebietes zu berücksichtigen. So verwende ich regelmäßig für unsere Prüfungen von Patientenserum auch einen Sejroe-Stamm, entweder den Originalstamm BORG-PETERSENs oder RIMPAUs Stamm „Mallersdorf II“.

Ein Laboratorium, das sich mit der Leptospirendiagnostik beschäftigt, kommt infolgedessen um die Notwendigkeit nicht herum, eine größere Anzahl

von Stämmen fortzuzüchten, eine mühevollen Arbeit, die nur der richtig einzuschätzen weiß, der sich ihr schon selbst unterzogen hat.

Die weitgehende Spezifität der Agglutinations-Lysisreaktion, die schon bei der Prüfung der verschiedenen Leptospirenstämme mit monovalenten Immunsereen zum Ausdruck kam (s. o.), beobachtete ich auch bei der Untersuchung von Kranken- bzw. Rekonvaleszentensereen. Die nebenstehende Übersicht bringt einige unserer Versuchsergebnisse bei Sereen von Schlammfieber- bzw. WEIL-Kranken.

Der Titer des Serums eines Schlammfieberpatienten, der sich am 8.—10. Krankheitstage befindet, beträgt im Durchschnitt 1:500 bis 1:1000; er steigt dann, auch wenn das Fieber längst abgeklungen ist, in der Regel stark an und erreicht nach 4—5 Wochen hohe Werte (1:50 000 und beträchtlich mehr); er sinkt später allmählich wieder ab, kann aber, wie ich schon erwähnte, noch nach einem Jahrzehnt hoch genug sein, um eine überstandene Infektion ermitteln zu lassen. Es sind das Beobachtungen, die durchaus denen beim Morbus Weil entsprechen (UHLENHUTH).

Da die Leptospiren in ihrem Wachstum sehr launisch sind, kann es von Wert sein, ein Antigen zu besitzen, das wenigstens eine Zeitlang haltbar ist. Für die bakteriologische Diagnostik sind *formalisierte* Bakterienaufschwemmungen schon seit langem in Gebrauch. PROEHOEMANN teilte 1930 aus dem SCHÜFFNERSchen Institute mit, daß man für die Seroreaktion des Morbus Weil auch durch Zusatz von 1—2% Formalin abgetötete Kulturen verwenden könne. Dieses Antigen hatte nur den Nachteil, daß in ihm nach einigen Wochen eine Agglomeration der Leptospiren eintrat, die eine Agglutination vortäuschen konnte.

ZUELZER hat dieses Phänomen untersucht und dabei festgestellt, daß es vermutlich durch die Ameisensäure hervorgerufen wird, Lichtes aus dem Formalin bildet und den Ladung nimmt. Die entladenen Leptospiren

Tabelle 7. Auswertung von 7 Krankensereen mit 11 Leptospirenstämmen.

| Krankensereen | Leptospiren-Stämme | | | | | | | | | | |
|-------------------|--------------------|-------------|-----------|------------|----------|----------|----------|---------|----------------------|------------|---------------------------|
| | Grippe-typhosa | | | | | | Weil | | | | |
| | Schlesien 6 | Mallersdorf | Moskau | Sumatra 70 | Notte | Fulmeino | Sejroe | Batavia | Mezzano II (Pomona?) | Cantocla I | Tjapanas (Pseudoteterog). |
| A. P./39 | 30 000 ± | 500 000 + | 500 000 + | 30 000 + | — | — | 10 000 ± | — | — | — | — |
| K. Sch./39 | 30 000 ± | 400 000 + | 100 000 ± | 60 000 + | — | — | 100 + | — | — | — | — |
| Schlammfeldfieber | 500 000 ± | 500 000 + | 80 000 + | 100 000 + | — | — | 6 000 + | — | — | — | — |
| H. K./39 | 500 000 ± | 300 000 ± | 80 000 + | 60 000 ± | — | — | — | — | — | — | — |
| O. G./39 | 100 000 + | 100 000 ± | 3 000 + | 10 000 + | — | — | 600 + | — | — | — | — |
| Morbus Weil | — | — | — | — | 80 000 + | 4 000 + | — | — | — | 100 + | — |
| | — | — | — | — | 4 000 + | 4 000 + | 1 000 + | — | — | — | — |

die sich unter dem Einfluß des toten Leptospiren ihre negative

stoßen sich dann nicht mehr ab, so daß Molekularbewegung und andere Kräfte die Bildung von Ballen und Netzen hervorrufen (Säureagglutination). ZUELZER empfahl daher einen Formalingehalt des Reagens von nur 0,5% und die Verwendung chemisch reinen Formalins. WALCH-SORDRAGER, SCHÜFFNER und BOHLANDER haben mit diesem verbesserten Reagens gearbeitet und seine längere Brauchbarkeit feststellen können.

Auf Grund eigener Untersuchungen kann ich die Anwendung der L.-Formolkultur empfehlen. Sie erleichtert dem Anfänger die Arbeit auch dadurch, daß hier nur Agglutination, keine Lysis auftritt. Die Titer liegen allerdings unter denen, die bei der Verwendung lebender Kultur beobachtet werden. Die Arbeit mit dem Formolreagens ist aber vor allem ungefährlich.

Eine Vereinfachung der Serodiagnostik des Schlammfiebers wie der Leptospirosen überhaupt bedeutet die Anwendung der *Komplementbindung*. Zu einem brauchbaren Verfahren wurde sie durch GAEHTGENS entwickelt, dem es 1932 gelang, durch weiteren Ausbau der von BESSEMANNS und NELIS begonnenen Versuche aus Leptospirenkulturen ein haltbares, durch Empfindlichkeit und Spezifität ausgezeichnetes Antigen herzustellen. Er gewinnt sein Antigen aus Leptospirenkulturen in KORTHOFScher Nährlösung, die an Stelle der sonst üblichen 8 einen Anteil an frischem Kaninchenserum von 10% hat. Die Kultur muß sehr dicht sein, im Dunkelfeld mindestens je 100 Leptospiren auf einem Gesichtsfeld aufweisen, wenn es einen brauchbaren Extrakt geben soll. Diese Kultur wird 3—4 Stunden lang zentrifugiert (3000 Umdrehungen je Minute), der schlammige Bodensatz mit so viel einer 0,3% Carbol enthaltenden Kochsalzlösung aufgenommen, daß die Gesamtflüssigkeit $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{10}$ der ursprünglichen Kulturmenge (je nach ihrer Dichte) beträgt. Der Carbolzusatz bedingt offenbar eine bessere Aufschließung der Leptospiren und eine erhöhte Wirksamkeit des Extraktes. Solche Extrakte sehen opalescent aus. Nach längerem Stehen bildet sich häufig ein Niederschlag, der sich durch kräftiges Schütteln wieder verteilen läßt.

Allerdings können auch Leptospirenkulturen im Komplementbindungsversuch gute Resultate geben, die nicht zentrifugiert sind, sondern nur einen Carbolzusatz von 0,3% erhalten haben. Diese zuerst von NOGUCHI festgestellte Tatsache konnte ich bei meinen WEIL- und Schlammfieberstudien bestätigen. Immerhin muß ich GAEHTGENS darin Recht geben, daß sich die Leistung solcher Antigene von der der Extrakte, die nach seiner Vorschrift hergestellt werden, nicht unterscheidet, wenn es sich um spätere Stadien der Erkrankung und um einen entsprechend reichen Gehalt des Serums an Antikörpern handelt. In Frühfällen wirkt GAEHTGENS Originalextrakt besser. Außerdem zeigen die nicht durch Zentrifugieren gewonnenen Antigene bedenkliche Versager, wenn die Kultur nicht dicht genug war, ein Mangel, der sich bei dem Verfahren von GAEHTGENS durch eine stärkere Konzentrierung des Extraktes ausgleichen läßt.

GAEHTGENS verlangt dann noch vor Ansetzen der der Wa.R. entsprechend angeordneten Komplementbindung eine genaue Einstellung des Antigens und eine Auswertung des Komplements, für die er folgende Vorschrift gibt:

„Die Einstellung des Antigens ist in der Weise durchzuführen, daß steigende Verdünnungen des Extraktes (1:2, 1:3, 1:4, 1:6 usw. bis 1:48), die mit carbolisierter Kochsalzlösung hergestellt sind, mit einem 100fach verdünnten, stark positivem Leptospirenserum und vollen Komplementdosen zusammengebracht werden, um die geringste Antigen-

menge festzustellen, welche unter diesen Bedingungen noch eine totale Hemmung der Hämolyse herbeizuführen vermag. Das $1\frac{1}{2}$ —2fache dieser Titerdosis, welche nur einmal bestimmt zu werden braucht, findet bei allen Untersuchungen als Gebrauchsdosis Verwendung. Sie wird an jedem Untersuchungstage mit einem 100fach verdünnten stark positiven WEIL-Serum erneut geprüft, um die Wirksamkeit des Antigens zu kontrollieren, und sie muß mit diesem eine totale Hemmung der Hämolyse ergeben. Tritt in dieser Kontrolle eine mehr oder weniger ausgesprochene Hämolyse auf, so deutet das auf ein Absinken der antigenen Wirksamkeit des Extraktes hin und macht die Verwendung einer stärkeren Antigenkonzentration notwendig.

Neben der genauen Einstellung des Antigenes muß die Eigenart des Komplements sorgfältig berücksichtigt werden, um zuverlässige Resultate bei der Untersuchung zu erhalten. Die hämolytische Kraft des Komplements wird zu diesem Zweck in einem einfachen Versuch in Gegenwart der Antigengebrauchsdosis geprüft. Fallende Mengen des Komplements (0,25—0,05) werden mit dem Antigen und physiologischer Kochsalzlösung (statt Serum) $\frac{1}{2}$ Stunde bei 37° gehalten, dann mit 0,5 ccm sensibilisierten Hammelblutes versehen und nochmals ins Wasserbad von 37° gebracht. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde wird das Ergebnis abgelesen. Die geringste Komplementmenge, welche unter diesen Bedingungen totale Hämolyse gibt, ist die Titerdosis, die mit einem Sicherheitsüberschuß von 0,05 Komplement als Gebrauchsdosis im Hauptversuch Verwendung findet. Gleichzeitig mit dieser Reihe wird die volle Komplementdosis (0,25 ccm) mit einem stark positiven, auf 1:100 verdünnten Leptospirosenserum und einem sicher negativen, auf 1:10 verdünntem Serum mitangesetzt, um die einwandfreie Wirksamkeit des Antigens sicherzustellen.“

Im Hauptversuch wird das zu prüfende Serum in steigenden Verdünnungen (1:5, 1:10, 1:50 usw.) mit der gefundenen Gebrauchsdosis und der ermittelten Komplementgebrauchsdosis gemischt, 30 Min. im Eisschrank, darauf die gleiche Zeit bei 37° gehalten. Dann wird das hämolytische System hinzugegeben und der Versuch wieder bis zum Ablesen in den Brutschrank gestellt. Bei positiv reagierenden Seren gilt als Titer die höchste Serumverdünnung, welche noch eine erkennbare Hemmung der Hämolyse hervorgerufen hat.

Das Komplementbindungsverfahren nach GAEHTGENS hat sich mir bei der serologischen Diagnose des Schlamm-Feldfiebers bewährt. Dem Anfänger bietet die Methode den Vorteil der völligen Ungefährlichkeit, der leichteren Handhabung und der sicheren Ablesung der Ergebnisse. GAEHTGENS gibt zu, daß die Agglutination-Lysis der Komplementbindung im Frühstadium hinsichtlich der Empfindlichkeit etwas überlegen ist. Die Agglutination-Lysis scheint mir den Vorzug der größeren Stammerspezifität zu haben; die Komplementbindung greift mehr auf verwandte Arten über. Für die Differentialdiagnose zwischen den einzelnen Leptospirosen verdient der Agglutinations-Lysisversuch wohl den Vorzug.

Während KAUFMANN ebenso wie GAEHTGENS der Meinung ist, daß für die Serumdiagnose des Morbus Weil im allgemeinen die Verwendung eines „Stammes von großer Reichweite“ bzw. eines entsprechenden Extraktes genügt, kommt PAPAGEORGIU auf Grund seiner Studien „über die Komplementbindungsreaktion bei Leptospirosen“ zu dem Schluß, daß es notwendig sei, sich nicht auf ein Antigen zu beschränken, sondern mehrere in den Versuch einzustellen.

Beim Morbus Weil muß, wie GAEHTGENS berichtet, mit dem wenn auch sehr seltenen Ausbleiben der Antikörperbildung gerechnet werden. Ich lasse es dahingestellt, ob in solchen Fällen nicht eine besondere „Biotype“ (SCHÜFFNER) der Erreger war. Beim Schlamm-Feldfieber sind uns solche Ausnahmen noch nicht bekannt geworden. Sie könnten ja nur dann als vorliegend angenommen werden, wenn zunächst die Blutkultur positiv ausfiel und dann dieser Leptospirenstamm bzw. das aus ihm hergestellte Antigen mit dem Serum des betreffenden Kranken bzw. Rekonvaleszenten keine Reaktion gibt.

Schließlich sei erwähnt, daß CARLIFANTI auch die 1914 von HIRSCHFELD und KLINGER zum Luesnachweis angegebene *Gerinnungsreaktion*, eine echte Antigen-Antikörperreaktion, mit Erfolg für die Differenzierung der Leptospirenstämme und zur Diagnose der Leptospirosen herangezogen hat. Das Prinzip dieser Reaktion bei ihrer Anwendung nach der genannten Richtung besteht darin, daß ein Leptospirenantikörper enthaltendes Immun- oder Krankenserum auf ein Gerinnungssystem, in dem ein Lipoidextrakt als Zytozym verwandt wird, einen hemmenden Einfluß ausübt.

Die Herstellung des Lipoidextraktes aus Leptospiren erfolgt nach CARLIFANTI so, daß je 5 Liter des üblichen Kaninchenserum-Wasser-Nährbodens mit einem Leptospirenstamm beimpft und dann bebrütet werden. Die gut gewachsenen Kulturen zentrifugiert man nach vorangegangener Filtration durch Papier scharf einige Stunden lang. Dem geringen Sediment wird die 10fache Menge 96%igen Alkohols zugesetzt. Das Gemisch steht mehrere Tage im Brutschrank, wird häufig geschüttelt, der Extrakt schließlich abfiltriert. Ein solcher Extrakt zeigte, 10—15fach fraktioniert mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, im Komplementbindungsversuch starke Antigenwirkung.

Für die Verwendung zur Gerinnungsreaktion als Zytozym mußte der Extrakt durch langsames Eindampfen bis zur Ausfällung geringer Mengen der extrahierten Lipide konzentriert werden.

Das für die Reaktion erforderliche Serozym wird aus Hammel- oder Ziegenblutoxalatplasma (10 ccm) durch Zusatz von 1—2 ccm 1%iger Calciumchloridlösung gewonnen, indem man das im Brutschrank gebildete Koagulat auspreßt. Der Preßsaft, das Serozym, wird, nachdem es noch $\frac{1}{2}$ Stunde bei 37° gehalten, 1:5 mit NaCl-Lösung verdünnt.

Für die Reaktion werden 0,1 ccm 1 Stunde bei 58° inaktiviertes Kranken- bzw. Immunsrum im Reagensglase mit je 0,1 ccm fallender Verdünnungen des Zytozyms vermischt. Nach 1 Stunde erfolgt in jedes Röhrchen ein Zusatz von 1,0 Calciumchloridkochsalzlösung und 0,5 Serozymverdünnung; nach weiteren 15 Min. je 1,0 ccm des verdünnten Oxalatplasmas. Der Eintritt der Gerinnung muß dann genau verfolgt bzw. ihr Ausbleiben notiert werden.

Das Verfahren erwies sich als brauchbar; immerhin ist es so kompliziert, daß es wohl mehr von theoretischem Interesse ist. Für die Zwecke der Leptospirendiagnostik stehen uns die oben geschilderten wesentlich einfacheren Verfahren zur Verfügung.

Als wesentlich ist aus den Untersuchungsergebnissen CARLIFANTIS noch hervorzuheben, daß alkoholische Antigene aus den verschiedenen Leptospirenarten nicht typenspezifisch reagieren, wie lebende oder abgetötete Erreger. Immerhin handelt es sich bei den mit den Leptospirenlipiden in Reaktion tretenden Serumbestandteilen nicht um Antikörper gegen „ubiquitär“ verbreitete Lipide. Gelegentlich griffen im Gerinnungsversuch Syphilitikerseren auf Leptospirenlipide über, was wohl durch ein den Leptospiren und den WASSERMANN-Antigenen gemeinsames alkohollösliches Partialantigen bedingt ist.

8. Therapie.

Die Behandlung des Schlamm-Feldfiebers kann sinngemäß der des Morbus Weil angepaßt werden. Sie ist vorwiegend eine *symptomatische*; in besonderen Fällen wird sie eine *spezifische* sein. Der Kranke gehört selbstverständlich ins Bett und zwar auch noch mehrere Tage nach der Entfieberung, da das Kreislaufsystem von vornherein als gefährdet zu betrachten ist.

Die Diät ist ebenso wie beim Morbus Weil (SCHITTENHELM) darauf einzustellen, daß Leber- und Nierenschädigungen zu befürchten sind und tatsächlich auch nicht selten eintreten; sie soll gut emulgiertes Fett enthalten, frei von

Gewürzen und Fleischextraktivstoffen, im übrigen eine milde, kohlehydratreiche Fieberkost sein. Stuhlverstopfung ist ebenso zu verhüten, wie Durchfall entsprechend zu bekämpfen. SCHULZ empfiehlt Adsorbentien in Form von Bolus alba oder das Desinfizienz Enterovioform.

Das schwere Krankheitsgefühl infolge des hohen Fiebers und die heftigen Muskelschmerzen der ersten Tage lassen die Anwendung antiphlogistischer und schmerzstillender Mittel erwünscht erscheinen: Pyramidon, Gelonida anti-neuralgica, Veramon; in Ausnahmefällen kann auch einmal Morphinum angezeigt erscheinen. WOLF hat keinen Erfolg von einer derartigen medikamentösen Behandlung gesehen. Am wirkungsvollsten sind nach seinen Beobachtungen noch immer kalte Wadenwickel gewesen, nach denen die Patienten gut schliefen.

Bei schwereren Fällen mit Leberschädigung, gegebenenfalls Ikterus, sind Traubenzuckerinjektionen, auch mit Insulin, zu empfehlen.

Wie bereits erwähnt, kann beim Schlamm-Feldfieber im Fieberstadium eine Beeinträchtigung bzw. Fehlen der Chlorausscheidung eintreten. Auch von RIMPAU ist kürzlich auf diese Tatsache und den gleichzeitigen Anstieg des Reststickstoffes im Blute und auf die günstige Wirkung von Kochsalzinjektionen oder -einläufen nach vorherigem Aderlaß hingewiesen worden.

SCHULZ, der unter seinem Beobachtungsgut auffallend viel Bronchitiden sah, empfiehlt Brustwickel und Mixtura solvens.

Die Chemotherapie hat bisher versagt. WOLF kam hier in Schlesien zu dem Schlusse: „Wir machten nach diesen vergeblichen Therapieversuchen die billige und gute Erfahrung, daß alle Fälle am besten ohne Therapie ausheilen, ja, daß es sogar schädlich sein kann, mit allen Mitteln zu versuchen, die Temperatur zu drücken, denn das Krankheitsgeschehen läuft nach einer Gesetzmäßigkeit ab, die auf eine Störung ihres Verlaufes schlecht reagiert“.

Eine besondere Erwähnung in therapeutischer Hinsicht verlangen noch die Schlammfiebererkrankungen mit *meningealen Reizerscheinungen* bzw. mit *Meningitis*. Daß diese Formen gelegentlich recht gehäuft auftreten, zeigt die Veröffentlichung von LOBMEYER aus dem Städtischen Krankenhaus in *Landshut*. Unter 17 stationär behandelten Patienten des Jahres 1939 waren 6 mit ausgesprochenen meningitischen Erscheinungen. Die Lumbalpunktion ist hier nicht nur aus diagnostischen, sondern auch aus therapeutischen Gründen notwendig, wie das auch DOHMEN für die WEIL-Meningitis hervorhebt: Die fast unerträglichen Kopfschmerzen werden erheblich gelindert.

Nach Beobachtungen von LOBMEYER scheint nun weiterhin die *spezifische Behandlung* gerade bei der meningitischen Verlaufsform des Schlamm-Feldfiebers recht günstig zu wirken.

Unter den Behandlungsverfahren beim Morbus Weil hat die Serumtherapie von Anfang an einen gesicherten Platz gehabt, nachdem sich schon die Entdecker des Erregers von ihrer Wirksamkeit im Meerschweinchenversuche überzeugen konnten. Serum von Rekonvaleszenten wie auch solches von immunisierten Kaninchen, Pferden und Hammeln wurde bereits während des Weltkrieges mit Erfolg verwandt. Als wesentlich erwies sich, daß das Serum so frühzeitig wie möglich gegeben wird, und daß es einen genügend hohen Antikörpergehalt zeigt. Nach UHLENHUTH ist dies der Fall, wenn 0,01, höchstens 0,03 des Serums, einem Meerschweinchen 24 Stunden nach der Infektion eingespritzt, das Tier sicher heilt.

Der Heilwert der *Rekonvalescentenserum* läßt sich nach ihm und seinen Mitarbeitern auch aus dem Agglutinationstiter wenigstens einigermaßen zuverlässig beurteilen: Er soll nicht unter 1:20000 liegen. Da die Antikörperbildung zwischen dem 30.—50. Tage nach Krankheitsbeginn den Höhepunkt erreicht, muß in dieser Zeit beim Genesenen die Blutentnahme zur Serumgewinnung erfolgen. Auch das im Eisschrank gelagerte, eventuell carbolisierte Rekonvaleszentenserum verliert nach einem halben Jahre an Schutz- und Heilwirkung.

Hat man WEIL-Genesene als *Blutspender* zur Verfügung, so verspricht dieses Behandlungsverfahren einen besonders guten Erfolg (HEGLER).

Nach UHLENHUTHs Angaben stellen die Behring-Werke mit Kaninchen ein WEIL-Serum dar, das nach den amtlichen Richtlinien auch in jedem Laboratorium vorrätig sein muß, welches mit WEIL-Leptospiren arbeitet. Man gibt für therapeutische Zwecke 40—60 ccm Serum, gegebenenfalls wiederholt, intramuskulär. Nach UHLENHUTHs Erfahrungen ist die Wirkung dieser spezifischen Therapie „auf Fiebert Verlauf, auf die Abkürzung des Krankheitsverlaufes und besonders auf das subjektive Befinden oft geradezu verblüffend.“

Diese beim Morbus Weil mit der spezifischen Therapie gemachten Erfahrungen konnten entsprechende Anwendung beim Schlamm-Feldfieber finden, natürlich mit der Maßgabe, daß sie hier nur für schwerere Verlaufsformen in Frage kommt.

Auf RIMPAUs Anregung sind in SCHLOSSBERGERS Laboratorium im Robert-Koch-Institut Kaninchenimmenserum unter Verwendung bayerischer Feldfieberstämmen hergestellt und unter RIMPAUs Anleitung von JÖRDENS und LOBMEYER am Krankenbett angewandt worden. Die Berichte dieser 3 Autoren über die Wirksamkeit des SCHLOSSBERGERSchen Serums lauten durchweg günstig: Der Krankheitsverlauf wird wesentlich abgekürzt, die subjektiven Beschwerden erfahren eine wesentliche Milderung. Darüber, ob die Serumbehandlung den erwähnten Komplikationen des Schlamm-Feldfiebers vorbeugt, liegen noch keine Erfahrungen vor.

Die Frage wäre zu prüfen, ob man nicht bei der fabrikmäßigen Herstellung von Heilserum gegen Leptospiren zweckmäßigerweise auf eine *Polyvalenz* Bedacht nehmen sollte durch Verwendung von WEIL-Leptospiren des „vollständigen“ und des „unvollständigen“ Typus sowie von den anderen Leptospirenstämmen, die erfahrungsgemäß in dem betreffenden Versorgungsgebiet zu Infektionen führen, also in Deutschland von *L. grippo-typhosa* und *L. Sejroe*, in Italien von *L. Bataviae* usw.

9. Das Schlamm-Feldfieber als Berufskrankheit.

Die WEILsche Krankheit tritt, wie aus allen bisherigen Veröffentlichungen hervorgeht, die sich mit ihrer Epidemiologie befassen, bevorzugt bei bestimmten Berufsgruppen auf. BLUMENBERG hat im 22. Bande der „Ergebnisse“ diese Beziehungen zusammenfassend dargestellt. Es sind die Schlachthofbediensteten, die Kanal- und Sielarbeiter, die Schiffsleute, Bergleute und Laboratoriumsangestellten, die das Hauptkontingent stellen.

Bei Schlamm-Feldfieber und den verwandten Leptospiren tritt die enge ursächliche Beziehung zwischen Beruf und Infektion eher noch schärfer in Erscheinung: In weit überwiegender Zahl erkranken in der Landwirtschaft

tätige Personen, die in der warmen Jahreszeit im Überschwemmungswasser oder doch auf durchnäßten bzw. verschlammten Feldern und Wiesen gearbeitet haben. Insofern könnte man also das Schlamm-Feldfieber als „Berufskrankheit“ bezeichnen und zwar im Sinne des allgemeinen Sprachgebrauchs: Die Infektionskrankheit befällt bevorzugt eine bestimmte Berufsgruppe infolge deren besonders gearteten Arbeitsbedingungen, die in der Landwirtschaft Werkstätigen.

Unter „*Berufskrankheit*“ im versicherungsrechtlichen Sinne verstehen wir im Gegensatz dazu nur diejenigen Krankheiten, die in einer besonderen Liste aufgeführt werden, welche als Anlage der „Dritten Verordnung“ beigefügt ist.

Nach der neuen Fassung des § 547 der Reichsversicherungsordnung ist „Berufskrankheit“ jede Erkrankung infolge schädigender Einwirkung der beruflichen Tätigkeit ohne Rücksicht darauf, ob die Krankheit durch einen Unfall oder durch eine schädigende Einwirkung verursacht ist, die nicht den Tatbestand des Unfalls erfüllt. Unter Ziffer 22 der Spalte II der erwähnten Liste sind die „Infektionskrankheiten“ aufgeführt; als „Betriebe und Tätigkeiten“, die in Frage kommen, in Spalte III Krankenanstalten usw., Einrichtungen und Tätigkeiten der öffentlichen und freien Wohlfahrtspflege und im Gesundheitsdienste, sowie Laboratorien für naturwissenschaftliche und medizinische Untersuchungen und Versuche.

Der „Berufskrankheit“ im versicherungsrechtlichen Sinne steht gegenüber der mit dem Betrieb ursächlich im Zusammenhang stehende „Unfall“, ein plötzlich oder innerhalb eines eng begrenzten Zeitraumes, mindestens einer Arbeitsschicht, aufgetretenes Ereignis, das eine Körperschädigung zur Folge hat.

Das *Schlamm- oder Feldfieber*, an dem in der Landwirtschaft Berufstätige nach der Arbeit auf überschwemmtem Gelände oder durchnäßten bzw. verschlammten Feldern und Wiesen erkranken, ist infolgedessen als „*Betriebsunfall*“ im Sinne des Gesetzes anzusehen. Die Infektion erfolgt während der beruflichen Arbeit durch eine von außen einwirkende Schädigung: Die Leptospiren sind durch die Haut in den Körper eingedrungen, haben also eine Schädigung, eine Körperverletzung verursacht und zwar in einem Zeitraum, der wesentlich kürzer ist als eine Arbeitsschicht.

Mit dieser Auffassung hat sich im gegebenen Falle die Berufsgenossenschaft abzufinden¹. Sie wird nur — und zwar mit Recht — verlangen müssen, daß neben der Aufklärung der Vorgeschichte und des ursächlichen Zusammenhanges der Nachweis der Schlamm-Feldfiebererkrankung einwandfrei geführt wurde. *Diesen Nachweis können wir mit unserem serologischen Verfahren erbringen.*

10. Vorbeugende Maßnahmen.

Gerade Schlamm-Feldfieberepidemien so riesigen Ausmaßes, wie wir sie in Schlesien nach Überschwemmungen nun schon wiederholt erlebt haben, drängen die Frage auf, ob denn nichts geschehen kann, um solchen volksgesundheitlich wie volkswirtschaftlich doch recht ernst zu nehmenden Ereignissen vorzubeugen.

Mit der Verhütung der Ausuferung der Wasserläufe würde sich ein Teilerfolg erzielen lassen, nicht ein voller, denn, wie ausführlich dargelegt, sind keineswegs

¹ N. HAMILTON FAIRLEY teilte auf dem Tropenkongreß in Amsterdam 1938 mit, daß in Australien durch die „Workmens Compensation Act“ die Leptospiren zu den entschädigungspflichtigen Krankheiten gerechnet werden.

nur Überschwemmungen die Ausgangspunkte von Schlamm-Feldfiebererkrankungen; es genügt auch schon eine gründliche Durchfeuchtung des Bodens durch ausgiebige Niederschläge, um die Vorbedingungen für die Infektion zu schaffen.

Flußregulierungen und die Anlage von *Staubecken*, die in Schlesien zum kleineren Teile durchgeführt, zum größeren geplant sind, werden also vorbeugend wirken. Die riesigen Niederschlagsmengen, die zeitweise in den Sudeten anfallen, müssen in höher gelegenen Gebieten in Talsperren gesammelt und von dort allmählich abgelassen werden, weil, durch die besonderen orographischen Verhältnisse des schlesischen Raumes bedingt, auch bestregulierte Flüsse diese der Ebene zustürzenden Wassermassen nicht schnell genug abzuführen vermögen.

Überschwemmungen, meist allerdings nur von lokaler Begrenzung, die durch Regenfälle in den Niederungen selbst, und solche, die durch Rückstau entstehen, werden sich nach Lage der geologischen Verhältnisse durch vorbeugende meliorationstechnische Maßnahmen wohl nicht vermeiden lassen; noch weniger naturgemäß Durchnässungen und Verschlammungen von Wiesen und Feldern.

Der Landmann kann und wird sich nicht abhalten lassen, aus Überschwemmungswasser Feldfrüchte usw. zu bergen oder auf nassen Wiesen und Feldern zu arbeiten. Er ist nur in Gebieten, in denen Schlamm-Feldfieber vorkommt, darüber aufzuklären, daß er sich dabei einer gewissen Gefahr aussetzt, die er zum Teil dadurch vermeiden kann, daß er bei der Arbeit *wasserdichtes Schuhwerk* trägt und das *Trinken* von Überschwemmungswasser und ebenso *Baden* in solchem unbedingt vermeidet.

Die Bestrebungen gehen zur Zeit dahin, grundsätzlich auch dem Landbewohner Baden und Schwimmen im Sommer zu ermöglichen. Infolgedessen werden jetzt allenthalben auf dem Lande, meist in Gemeinschaftsarbeit, Freibadeanstalten errichtet. Das Wasserbecken wird in der Regel durch einen Wasserlauf gespeist, der durch Felder und Wiesen fließt. Sobald die Möglichkeit gegeben ist, daß starke Niederschläge Humus mit N-haltigen organischen Substanzen, die die Wucherung der *L. grippo-typhosa* begünstigen, in den Wasserlauf und durch ihn in das Badebecken einschwemmen, ist in endemischen Gebieten mit dem Auftreten von Schlammfieber bei den Badegästen zu rechnen. Wenn auch sicher in stagnierendem Wasser die Bedingungen für die Wucherung der Leptospiren und dementsprechend für eine Infektion günstiger sind, so hat doch die *Badeepidemie* von 1939 in *Frankenstein* gezeigt, daß auch ein Badebecken mit gutem Wasserwechsel die Infektionsquelle sein kann. Entscheidend ist, daß bei genügend hoher Außentemperatur Leptospiren mit entsprechenden, dem gedüngten Mutterboden entstammenden Nährstoffen in das Wasser gelangen und sich in ihm vermehren. Man müßte daran denken, in solchen Zeiten derartige gefährdete Bäder zu sperren, eine Maßnahme, deren schwierige Durchführbarkeit mir durchaus bewußt ist.

Die Bekämpfung der Mäuse- und Rattenplage, so notwendig sie im übrigen ist, — nach unseren bisherigen Ermittlungen sind in Schlesien 25% der Ratten Leptospirenträger — hat für die Vorbeugung des Schlammfiebers keine Bedeutung. Selbst wenn wir noch in dieser oder jener Ratte oder Maus *L. grippo-typhosa* finden sollten, für die Verbreitung des Schlamm-Feldfiebers, besonders für die großen Epidemien würden sie keine Bedeutung haben. Das glaube ich

aus unseren epidemiologischen Ermittlungen schließen zu dürfen. Die *Schlamm-Feldfieber-Leptospire lebt im Boden bzw. in unseren Gewässern; dort liegt auch die Infektionsquelle.*

Über die Bedeutung der Ratte für die Verbreitung der *L. Sejroe* und der Maus für die der *L. Bataviae* läßt sich heute noch nichts Abschließendes sagen¹.

Man könnte daran denken, nach dem Vorgange der Japaner, die den Boden ihrer Reisfelder mit Calciumcyanamid desinfizieren, ein entsprechendes Verfahren in endemischen Gebieten auch gegen das Schlamm-Feldfieber anzuwenden. Ganz abgesehen davon, daß die Mißerfolge der Italiener auf ihren Reisfeldern (MINO), nicht dazu ermutigen, — der Umfang, den diese Maßnahme bei uns annehmen müßte, läßt ihre Undurchführbarkeit von vornherein voraussagen. Das Gleiche gilt wohl für vorbeugende Schutzimpfungen.

Zu einer Maßnahme müssen wir aber unbedingt gelangen: Zur *amtlichen Meldepflicht*. Durch die Verordnung vom 1. 12. 1938 ist die WEILsche Krankheit denjenigen Seuchen zugerechnet worden, die dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden sind. Wenn auch zuzugeben ist, daß im allgemeinen der Morbus Weil eine wesentlich größere gesundheitliche Gefahr für den Befallenen bedeutet als eine Schlammfiebererkrankung, so steht auf der anderen Seite die Tatsache, daß wir z. B. hier in Schlesien Jahr für Jahr nur einige wenige WEIL-Fälle beobachten, während wir schon durch Schlammfieberepidemien von Tausenden von Erkrankungen heimgesucht wurden. Im ganzen gesehen, überwiegt die volksgesundheitliche und volkswirtschaftliche Bedeutung dieser Infektionskrankheit ganz erheblich die des Morbus Weil. Würde der Paratyphus nach dem Typhus meldepflichtig, so würde es der Folgerichtigkeit entbehren, wollte man nach Einführung der Meldepflicht für den Morbus Weil das ihm verwandte Schlamm-Feldfieber außer acht lassen. Die auf Anregung von RIMPAU im endemischen südbayerischen Gebiet eingeführte Meldepflicht des Feldfiebers hat dank der verständnisvollen Mitarbeit der Ärzte reibungslos gearbeitet.

Von einer allgemein durchgeführten Meldepflicht haben wir auch eine wesentliche Förderung unserer Kenntnisse über die Verbreitung des Schlammfeldfiebers in Deutschland und über seine Epidemiologie zu erwarten. Voraussetzung für die Meldepflicht ist allerdings, daß allenthalben die Möglichkeit zur bakteriologisch-serologischen Schlamm-Feldfieberdiagnose besteht. Die Untersuchungsämter müssen infolgedessen in die Lage versetzt werden, derartige Untersuchungen auszuführen.

Daß die für das Reichsgebiet gültigen Vorschriften zur Verhütung von Laboratoriumsansteckungen mit WEIL-Leptospiren vom 22. 8. 1936 sinngemäß auch auf das Arbeiten mit den Erregern des Schlamm-Feldfiebers und verwandter Infektionen anzuwenden sind, bedarf keiner besonderen Begründung.

Literatur.

- BABUDIERI, B.: Ricerche sulla leptospirosi del Vercellese. Policlinico, sez. prat. **45**, 16 (1938).
 — Identita serologica fra *Leptospira Oryzeti* e *Leptospira Bataviae*. Boll. Soc. i Biol. sper. **14**, 294 (1939).
 — Comè stato risolto il problema eziologico della leptospirosi delle risaie. Policlinico, sez. prat. **1939**.

¹ *Nachtrag bei der Korrektur*: Vgl. letzte Arbeit MINOS: Münch. med. Wsch. **1941 I**, 733.

- BABUDIERI, B.: Studi sulla Leptosirosi delle risaie. Atti comun. IV. Congr. internaz. i Pat. comp. Roma **1939**, 229.
- Recherche serologique sulle leptospire del tipo „Mezzano“. Comun. XVIII. Seduta 27 Luglio 1939, Accad. Med. Roma.
- Leptospira oryseti, una nuova spirochaeta patogena per l'uomo. Boll. Accad. Med. Roma **1/3**, 17 (1939).
- Über Reisfelderleptospirose. Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 52. Kongr. Wiesbaden **1940**, 126.
- u. L. BIANCHI: Untersuchungen über ein epidemisches Vorkommen der Reisfelderleptospirose in der Provinz Pavia. Z. Immun.forsch. **98**, 37 (1940).
- BAERMANN, G.: Die kurzfristigen Spirochätenfieber. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. VII/1, S. 487. 1930.
- u. SMITS: Diagnose, Klinik, Epidemiologie und Therapie der kurzfristigen WEILSchen Erkrankung. Zbl. Bakter. I Orig. **105**, 368 (1929).
- u. M. ZUELZER: Über die Ätiologie der WEILSchen Krankheit. Berl. klin. Wschr. **1927 I**.
- — Die Einheitlichkeit aller tier- und menschenpathogenen Spirochäten usw. Zbl. Bakter. I Orig. **105**, 345 (1928).
- BASCHENIN, W. A.: Eine neue epidemische Krankheit — das Wasserfieber — im Gouvernement Moskau. Zbl. Bakter. I Orig. **113**, 438 (1928).
- Wasserfieberepidemie im Moskauer Gouvernement im Sommer 1928. Zbl. Bakter. I Orig. **113**, 450 (1929).
- BAU KIEN-HUN: Untersuchungen über die WEIL-Spirochäte. Zbl. Bakter. I Orig. **138**, 413 (1937).
- BESSEMANNS, A.: Diskussionsbemerkungen zu SCHÜFFNERS Ausführungen. Acta conventus Tertii de Tropicis Morbis etc., Pars I. Amsterdam 1938.
- et NELIS: Sur la fixation du complément dans la spirochétose ictero-hémorrh. C. r. Soc. Biol. Paris I **28**, 1234 (1928).
- BESSEMANNS-WITTEBOLLE, P. u. R. DAVUEST: L'agglutination terminale dans la sérologie antileptospienne. Z. Immun.forsch. **97**, 238 (1939).
- BLANCHARD et LEFROU: La recherche des parasites sanguinaux extraglobulaires par la méthode de la triple centrifugation du sang. Presse méd. **1922**, 1917.
- BLUMENBERG, W.: Über den neuesten Stand der Epidemiologie der WEILSchen Krankheit. Erg. Hyg. **22**, 168 (1939).
- BORG PETERSEN, C.: Leptospirenuntersuchungen in Dänemark. Acta conventus Tertii de Tropicis Morbis etc., Pars I, p. 396. Amsterdam 1938.
- BREITBARTH, F. u. HABERNOLL: Klinik und Epidemiologie des Sumpffiebers. Med. Welt **1929 II**.
- BRILL, W.: Zur Ätiologie des Schlammfiebers. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1537, 1858.
- BRUSSIN, A. M.: Eine neue Immunitätsreaktion bei experimentellem Rückfallfieber. Z. Immun.forsch. **44**, 328 (1925).
- CARLIFANTI, E.: Studien über die antigenen Eigenschaften der Spirochaeta icterohaemorrhagiae. Z. Immun.forsch. **94**, 476 (1938).
- COLES, A.: Spirochaetes in Trench-Fever. Lancet **1919 I**, 375.
- COUVY, L. et R. DUJARRIE DE LA RIVIÈRE: Note sur l'étiologie de la fièvre des tranchées. C. r. Soc. Biol. Paris **81**, 22 (1918).
- CRISTAU, L.: Note sur la spirochétose à Lorient. C. r. Soc. Biol. Paris **80**, 778 (1917).
- DIETRICH: Beobachtungen über eine Infektionskrankheit des Überschwemmungsgebietes der Schwarzen Elster. Z. Med.beamte **1892**, 265.
- DINGER, I. E. u. F. VERSCHAFFELT: Recherches expérimentales sur quelques souches de leptospires. Ann. Inst. Pasteur **45**, 3 (1930).
- DOHMEN, A.: Über die meningeale Verlaufsform der WEILSchen Krankheit. Med. Welt **1939 II**, 1551, 1576.
- EHLER, J.: Leptospirenfieber im Gebiet der früheren Tschechoslowakischen Republik. Med. Welt **1940 II**, 724.
- GAEHTGENS, W.: Über die praktische Bedeutung der serologischen Untersuchung, insbesondere der Komplementbindungsreaktion, für die Diagnose der WEILSchen Krankheit. Z. Immun.forsch. **96**, 287 (1939).
- GERHARDT u. RUBNER: Superarbitrium der Kgl. wissenschaftl. Deputation für das Medizinalwesen über die im Odergebiet 1891 beobachtete „Schlammkrankheit“. Vjschr. gerichtl. Med. III. F. **5**, 382 (1893).

- GISPEN, R. u. W. SCHÜFFNER: Die Spaltung der klassischen *Leptospira icterohaemorrhagiae* s. *icterogenes* in 2 Biotypen. Zbl. Bakter. I Orig. **144**, 487 (1939).
- — Das Vorkommen der *Leptospira Bataviae* in Oberitalien. Acta brevia neerl. Physiol. **9**, 184 (1939).
- GLASER: Das Schlamm- oder Erntefieber im Bezirksamt Erding 1927. Münch. med. Wschr. **1928 I**, 1162.
- GLOBIG: Über eine Epidemie bei der 3. Matrosen-Artillerie-Abteilung infolge Badens im Sommer 1890. Dtsch. mil.ärztl. Z. **1891**, 456, 513.
- HAMILTON FAIRLEY, N.: Leptospirosis in the British Empire. Acta conventus Tertii de Tropicis atque Malariae Morbis, Pars I, p. 387. Amsterdam 1928.
- HESSMANN, E.: Serologische und pathogenetische Variantenbildung bei Spirochäten (*Spiroch. icterog.*). Klin. Wschr. **1927 II**, 1970.
- HOFFMANN, R.: Klinische Beobachtungen an Feldfiebererkrankungen des Jahres 1939. Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 456.
- HÜBENER u. REITER: Beiträge zur Ätiologie der WEILSchen Krankheit. 1. Mitt. Dtsch. med. Wschr. **1915 I**, 1275. 2. Mitt. Dtsch. med. Wschr. **1916 I**, 1. 3. Mitt. Dtsch. med. Wschr. **1916 I**, 131.
- IDO, Y., R. HOCKI, H. ITO and H. WANI: The prophylaxis of WEILS disease (*Spirochaetosis icterohaemorrhagica*). J. of exper. Med. **24**, 471 (1916).
- IDO, Y., H. ITO and H. WANI: *Spirochaeta Hebdomadis*, the causative agent of seven day fever (Nanukayami) Plate 46. J. of exper. Med. **28**, 435 (1918).
- INADA, IDO, HOKI and KANEKO: The etiologie of infection and specific therapie of WEILS disease (*Spirochaetosis haemorrhagica*). J. of exper. Med. **23**, Nr 377 (1916).
- JAHNEL, F.: Über das Überleben von Syphilis- und Recurrensspirochäten sowie Sodukuspirillen in flüssigem Stickstoff (Temp. -196°) und die Einwirkung anderer Kältegrade auf diese Mikroorganismen. Klin. Wschr. **1937 II**, 1304.
- Über das Überleben der Trypanosomen und Recurrensspirochäten nach Abkühlung in flüssigem Helium bis auf $-269,5^{\circ}$ C, das ist $3,7^{\circ}$ vom absoluten Nullpunkt entfernt. Z. Immun.forsch. **94**, 628 (1938).
- JÖRDENS, G.: Beitrag zur Klinik und spezifischen Serumtherapie des Feldfiebers. Münch. med. Wschr. **1938 II**, 1979.
- KARAKASEVIC, B.: Serologische Untersuchungen über die Spirochäte des Feldfiebers (*Spir. grippo-typhosa*). Z. Immun.forsch. **96**, 427 (1939).
- KATHE, J.: Das sog. Schlammfieber in den Jahren 1926 und 1927. Beiträge zur Symptomatologie, Epidemiologie und Ätiologie. Zbl. Bakter. I Orig. **169**, 284 (1928).
- Überschwemmung und Seuchengefahr. Klin. Wschr. **1929 I**, 1134.
- Über das sog. Schlammfieber. Zbl. Bakter. I Orig. Beih. **110**, 54 (1929).
- Über Leptospiroseinfektionen: WEILSche Krankheit, Schlammfieber, Erntefieber usw. Ärztl. Schlesien **12/13** (1938).
- Schlammfieber, Erntefieber, Wasserfieber, Feldfieber: Infektionen durch Leptospirose. Med. Klin. **1939 II**.
- Das Wesen des Schlamm- oder Feldfiebers (Erwiderung auf eine Arbeit von Dr. WOLTER). Arch. Gewerbepath. **1939**, 660.
- Über das Schlammfieber. Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 52. Kongr. Wiesbaden **1940**, 98.
- Das Schlamm- oder Feldfieber als Berufskrankheit. Ärztl. Sachverst.ztg **3**, 17 (1940).
- MATTHES u. WILLIMSKY: Schlammfieberepidemien in den schlesischen Kreisen Grottkau und Frankenstein im Sommer 1939 (erscheint in Öff. Gesdh.dienst).
- KAUFMANN, O.: Vergleichende serologische Untersuchungen mit verschiedenen Stämmen der *Spirochaeta icterogenes* und mit der *Spirochaete canicola*. Z. Immun.forsch. **93**, 354 (1938).
- KITAMURA u. HARA: Autumnal Fever: Etiology. Tokio Iji, Shinji 12. Jan. 1918, Nr 2057, S. 25—32. Ref. Trop. Dis. Bull. **16**, 169 (1920).
- KLARENBECK, A.: Einige neuere Untersuchungen über Leptospirose bei Tieren. Acta conventus Tertii de Tropicis Atque Malariae Morbis, Pars I, p. 381. Amsterdam 1938.
- KNOTHE, H.: Das schlesische Sommerhochwasser 1938. Veröff. schles. Ges. Erdkde E. V. u. geogr. Inst. Univ. Breslau **1939**, H. 28.
- u. O. MOESE: Meteorologische Ursachen des schlesischen Maihochwassers 1939 (mit einem Nachtrag: Zum Julihochwasser 1939). Veröff. schles. Ges. vaterländ. Kultur. Breslau **1939**.

- KORTHOFF, G.: Experimentelles Schlammfieber beim Menschen. *Zbl. Bakter.* **125**, 429 (1932).
- KOSHINA, M., S. SHIOZAWA and K. KITAYAMA: Studies of *Leptospira hebdomadis*. *J. of exper. Med.* **42**, 873 (1926).
- KOUWENAAR, W.: Spirochaetosis febrilis, een in de tropen voorkomende kortdurende Koorts. *Med. Dis. Amsterdam* 1924.
- Over een epidemie van koortsen Zonder en met icterus, veroorzaakt door een *Leptospira*. *Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië* **63**, 169 (1923).
- KRITSCHESKI, I. L. u. M. N. LEBEDEWA: Untersuchungen über die genetischen Beziehungen bei den Spirochäten vom Typus icterogenes (*Leptospirae*). *Z. Immun.forsch.* **53**, 315 (1927).
- — u. R. S. TSCHERIKOWER: Über Antikörper, die die Mikroorganismen mit Blutplättchen beladen (Thrombocytobarine). *Z. Immun.forsch.* **42**, 131 (1925).
- — Ein neues Phänomen gegen die Spirochaete icterog. *Z. Immun.forsch.* **46**, 207 (1926).
- LOBMEYER, H.: Die Meningitisform des Feldfiebers. *Münch. med. Wschr.* **1940 I**, 205.
- LOHMÜLLER, W.: Feldfieber in der ärztlichen Landpraxis. *Münch. med. Wschr.* **1938 II**, 1993.
- MARMANN: Das Schlammfieber. *Volkswohlf.* **1926**, 822.
- MAUINE, CRISTAU et PLAZY: La spirochète icterogène à Lorient. *C. r. Soc. Biol. Paris* **88**, 531 (1917).
- MINO, P.: Eine neue Leptospirose bei den Reisarbeitern Oberitaliens. *Acta conventus Tertii de Tropicis atque Malariae Morbis, Pars I*, p. 422. Amsterdam 1938.
- Indagini sulla leptospirosi dei lavoratori delle risaie. *Gaz. Sanitaria* **17**, 3 (1939).
- Über Leptospirosen bei den Arbeitern Oberitaliens. *Z. Immun.forsch.* **96**, 466 (1939).
- Leptospire classiche e leptospire locale nella etiologia della leptospirosi del Vercellese. *Policlinico, sez. med.* **46**, 17 (1939).
- Über die Leptospirose der oberitalienischen Reisfeldarbeiter. *Klinische und epidemiologische Beobachtungen bei 100 Erkrankungsfällen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med., 52. Kongr. Wiesbaden* **1940**, 111.
- Weitere Untersuchungen über Leptospirose der Reisfeldarbeiter. *Münch. med. Wschr.* **1941 I**, 96.
- MÜLLER, FR.: Die Schlammfieberepidemie in Schlesien im Jahre 1891. *Münch. med. Wschr.* **1894 I**, 773.
- NETTER et SALANIER: Présence des spiroch. différents des spirochètes d'IDO et INADA etc. *C. r. Soc. Biol. Paris* **81**, 36 (1918).
- NEUMANN, F.: Bewegungsvorgänge beweglicher Mikroorganismen, insbesondere von Spirochäten, festgehalten mit dem Kinematograph. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 505.
- NOGUCHI, GL.: Morphological characteristics and nomenclature of *Leptospira* (*Spirochaeta icterohaemorrhagiae* INADA and IDO). *J. of exper. Med.* **27**, 575 (1918).
- Comparative immunological studies on *Leptospira icteroides* and *Leptospira icterohaemorrhagiae*. *J. of exper. Med.* **31**, 125 (1920).
- PAPAGEORGIN, S.: Über die Komplementbindungsreaktion bei Leptospirosen. *Z. Immun.forsch.* **94**, 489 (1938).
- PETTIT, A.: Sur un Spirochète, observé chez les malades a l'hôpital maritime de Lorient. *C. r. Soc. Biol. Paris* **80**, 749, 774 (1917).
- A propos du spirochète de Lorient. *C. r. Soc. Biol. Paris* **80**, 780 (1917).
- PROEHOEMAN, S.: Studies over de epidemiologie van de ziekte van WEIL, over haren verwekker en de daaraan verwante organismen. *Diss. Amsterdam* 1930.
- PRAUSNITZ, K. u. LUBINSKI: Untersuchungen über das Schlammfieber. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 2057.
- RIECKENBERG: Eine neue Immunitätsreaktion bei experimenteller Trypanosomeninfektion: Die Blutplättchenprobe. *Z. Immun.forsch.* **26**, 53 (1917).
- RIMPAU, W.: Über das Vorkommen von Schlamm-(Ernte-)Fieber in Südbayern im Sommer 1926. *Münch. med. Wschr.* **1927 I**.
- Zur Epidemiologie des Erntefiebers. *Münch. med. Wschr.* **1937 I**, 481.
- Zur Ätiologie des Erntefiebers im Donaugebiet von Niederbayern. *Münch. med. Wschr.* **1940 I**, 172.
- Das Feldfieber in Südbayern 1937—1939. *Münch. med. Wschr.* **1940 I**, 172.
- Endemische Feldfieberherde mit mehreren Arten von Leptospiiren. *Wien. med. Wschr.* **1940 II**.
- Das deutsche Feldfieber. *Erg. inn. Med.* **59**, 140 (1940).

- RIMPAU, W., SCHLOSSBERGER u. KATHE: Über Leptospirose in Deutschland. Zbl. Bakter. I Orig. **141**, 318 (1938).
- RUGE, H.: Das sog. japanische Siebentagefieber (NANUKAYAMI) und ähnliche kurzfristig verlaufende fieberhafte Spirochätenkrankheiten. Handbuch der Tropenkrankheiten, Bd. V, Teil I, S. 575. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1929.
- SARDJITO: Umwandlungen von antigenen Eigenschaften und zugleich Avirulentwerden eines Rattenleptospirenstammes durch Züchtung im Wasser. Zbl. Bakter. I Orig. **126**, 395 (1932).
- u. M. ZÜLZER: Weiterer Beitrag zur Biologie der *Spir. biflexa* syn. *Leptospira icterohaemorrhagiae* syn. *Spir. icterog.* in den Tropen. Zbl. Bakter. I Orig. **110**, 180 (1929).
- SCHITTENHELM, A.: WEILSCHE Krankheit (*Icterus infectiosus*). Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. I, S. 1026. 1934.
- Schlammfieber. Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. I, S. 1013. 1934.
- SCHLOSSBERGER, H.: Neue Feststellungen über WEILSCHE Krankheit und Stuttgarter Hundeseuche. Reichsgesdh.bl. **1937**, 521.
- Bemerkungen zu den vorstehenden Ausführungen von Prof. SCHÜFFNER. Zbl. Bakter. I Orig. **142**, 223 (1938).
- I. GRILLO u. L. SCHEELE: Über das Vorkommen von Typen bei der Spirochäte der WEILSCHE Krankheit. Klin. Wschr. **1935 II**, 1133.
- u. R. POHLMANN: Serologische Untersuchungen über Stuttgarter Hundeseuche. Zbl. Bakter. I Orig. **136**, 182 (1937).
- SCHMIDTMANN: Die sog. Schlammkrankheit im Regierungsbezirk Oppeln während des Sommers 1891. Z. Med.beamte **4**, 77 (1892).
- SCHÜFFNER, W.: Zur mikroskopischen Frühdiagnose der Leptospiren. Münch. med. Wschr. **1927 I**, 857.
- Zur Systematisierung der Leptospiren. Acta conventus Tertii de Tropicis Morbis etc., Pars I, p. 407. Amsterdam 1938.
- Diskussionsbemerkungen zu BESSEMANNS' Ausführungen. Acta conventus Tertii de Tropicis Morbis etc., Pars I, p. 424. Amsterdam 1938.
- Zu dem Artikel „Über Leptospirose“ von W. RIMPAU, H. SCHLOSSBERGER und J. KATHE. Zbl. Bakter. I Orig. **142**, 220 (1938).
- Meerschweinchen als lebende Schnellfilter für verunreinigte Leptospirenkulturen. Zbl. Bakter. I Orig. **145**, 34 (1940).
- u. A. BOHLANDER: Zur Technik des Absättigungsversuches mit Leptospiren. Zbl. Bakter. I Orig. **144**, 434 (1939).
- — Acute Infectieziekten. H. E. Stenfort Kroese's Uitgevers-Maatschappij N. V. Leiden. In dem Sonderdruck, den ich besitze, ist das Erscheinungsjahr *nicht* angegeben.
- u. A. MOCHTAR: Versuche zur Aufteilung von Leptospirenstämmen mit einleitenden Bemerkungen über den Verlauf von Agglutination und Lysis. Zbl. Bakter. I Orig. **101**, 405 (1927).
- u. G. SIEBURGH: Zur mikroskopischen Frühdiagnose von Leptospiren. Münch. med. Wschr. **1926 II**, 1977.
- SCHULTE: Epidemische Erkrankungen an akutem Exanthem mit typhösem Charakter. Veröff. Mil.san.wes. **1893**, H. 4.
- SCHULZ, W.: Das Schlamm- oder Feldfieber, eine Mitteilung über die Epidemie im Jahre 1939 im Kreise Ratibor. Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 372.
- SHIGA, A.: Untersuchungen über die Beziehungen der Wasserspirochäte (*Spirochaeta pseudoicterogenes* UHLENHUTH und ZUELZER) zu dem Erreger der WEILSCHE Krankheit (*Spirochaeta icterogenes* UHLENHUTH und FROMME). Z. Immun.forsch. **40**, 148 (1924).
- TARASOFF, S.: Sur la découverte de l'agent infectieux de la Schlammfieber ou Leptospirose grippo-typhosa aquatilis. Ann. Inst. Pasteur **46** (1931).
- Histoire sommaire de l'ictère infectieuse et les Leptospirose dans l'Union des Républiques socialistes. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **27**, 690 (1934).
- Trois écloisions d'épidémie de la fièvre aquatique ou Leptospirose grippo-typhosa aquatilis 1932/33 en URSS. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **27**, 682 (1935).
- VAN THIEL, H.: Die Umwandlung von *Leptospira pseudoicterogenes*, Stamm Leyden. Zbl. Bakter. I Orig. **127**, 290 (1933).
- TROISIERS, J. et Y. BOQUIN: La spirochétose méningée. Paris: Masson u. Cie. **1933**.

- UHLENHUTH, P.: Zur Epidemiologie der WEILSchen Krankheit, zugleich ein Beitrag zur Frage der freilebenden Spirochäten (icterogenesähnliche u. a.). Zbl. Bakter. I Orig. **85**, 9—41 (1920).
- WEILSche Krankheit. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, VIII/1, S. 487. 1930.
- Zur Epidemiologie, Diagnose, Therapie und Prophylaxe der WEILSchen Krankheit. Med. Welt **1936 I**, 989, 1025, 1076.
- Epidemiologie der WEILSchen Krankheit. Acta conventus Tertii de Tropicis Morbis etc., Pars I, p. 357. Amsterdam 1938.
- u. W. FROMME: Experimentelle Untersuchungen über die sog. WEILSche Krankheit (ansteckende Gelbsucht). Med. Klin. **1915 II**, 1202, 1264, 1296.
- — Experimentelle Grundlagen für eine spezifische Behandlung der WEILSchen Krankheit (ansteckende Gelbsucht). 3. Mitt. Med. Klin. **1915 II**, 1375.
- — WEILSche Krankheit unter besonderer Berücksichtigung der epidemiologischen Verhältnisse. Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914/18, herausgeg. von O. v. SCHJERNING, VIII, S. 461. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1922.
- — WEILSche Krankheit (ansteckende Gelbsucht). Lehrbuch der Militärhygiene von WALDMANN und HOFFMANN, S. 493. Berlin: Julius Springer 1936.
- u. SEIFFERT: Zur Chemotherapie der WEILSchen Krankheit. Med. Klin. **1928 I**, 585.
- UNGERMANN, E.: Züchtung der WEILSchen Spirochäte, der Recurrens- und der Hühnerspirochäte, sowie Kulturversuche mit der Spir. pallida und Trypanosomen. Arb. Reichsgesdh.amt **51**, 114 (1919).
- VARVELLO, V.: Ricerche sperimentale sulla via d'entrata delle leptospire nell'uomo. Policlinico, sez. med. **47**, 125 (1940).
- VAN DE VELDE: Bloedspirochaeten by Koortsen en Spirochaetosis icterohaemorrhagiae. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **63**, 133 (1923).
- VERVOORT, H.: Spirochaeten bij acute koortsige ziekten van onbekenden Oorsprong in de Tropen. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **62**, 697 (1922).
- Spirochaete bij acute koortsige ziekten van onbekenden Oorsprong in de Tropen. Spirochaetosis febrilis. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **63**, 800 (1923).
- WALCH, E. en BOHLANDER: Over de Verdeeling der leptospira-stammen in groepen door middel van de agglutinatic-lysis reactie. Antonie van Loeuwenhoek. Deel **5**, 100 (1939).
- en R. SOESSILO: Vergelykend histologisch onderzoek en canige andere Leptospirenstammen. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **67**, 89 (1927).
- SORDRAGER, L. BOHLANDER en W. SCHÜFFNER: Over Leptospirosis in Australia en enige opmerkingen over de soortbepaling der daar geïsoleerde stammen. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië, Afd. **38**, Deel **78**, 2299 (1938).
- — H. BOHLANDER u. W. SCHÜFFNER: Der Einfluß des Säuregrades auf die Seroreaktion und das Wachstum der Leptospiren, sowie Bemerkungen über das Formalinreagens. Z. Immun.forsch. **92**, 35 (1938).
- WALBACH, S. B. and BINGER: Notes on a filterable fresh Water-Spiro, Spirochaeta biflexa (new species). J. med. Res. **30**, 33 (1914).
- WELKER, A.: Die Laboratoriumsinfektionen mit WEILScher Krankheit. Zbl. Bakter. I Orig. **141**, 400 (1938).
- WOLF, G.: Klinische Betrachtungen und Untersuchungen über eine typische „Sommererkrankung“ (Schlammfieber). Ther. Gegenw. **2** (1940).
- WOLTER: Zur Ätiologie und Prophylaxe des Ernte- bzw. Feldfiebers in Südbayern. Arch. Gewerbepath. **9**, 442 (1939).
- Vergleichende Epidemiologie in ihrer Auswirkung auf die Seuchenverhütung und -bekämpfung. Med. Prax. **29** (1940).
- ZUELZER, M.: Beiträge zur Kenntnis der Morphologie und Entwicklung der WEILSchen Spirochäte. Arb. Reichsgesdh.amt **51**, 159 (1919).
- Zur Hydrobiologie der Spir. icterog. usw. Zbl. Bakter. I Orig. **5**, 384 (1928).
- Die Spirochäten. Handbuch der pathogenen Protozoen, herausgeg. von S. v. PROWAZEK, Bd. III, S. 1627. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1931.
- Sitzgsber. Zbl. Bakter. I. Ref. **108** (1933).

V. Immunologische Eigenschaften der Schlangengifte.

Von

D. VON KLOBUSITZKY z. Zt. Rio de Janeiro,
Priv.-Doz. an der kgl. ung. Elisabeth-Universität (Pécs).

Inhalt.

| | Seite |
|---|-------|
| Einleitung | 226 |
| I. Zoologische Stellung der Giftschlangen | 227 |
| II. Chemie der Schlangengifte | 231 |
| III. Bestimmung der Toxizität der Schlangengifte und des Wertes der Schlangengift- Immunsera | 235 |
| a) Bestimmung der Wirkung einzelner Bestandteile | 235 |
| b) Bestimmung des Wertes der Schlangengift-Immunsera | 242 |
| IV. Natürliche Immunität gegen die Schlangengifte | 244 |
| V. Künstliche Immunität gegen die Schlangengifte | 246 |
| VI. Bindung der Neurotoxine durch homologe und heterologe Antisera | 250 |
| VII. Bindung der übrigen Sekretbestandteile | 259 |
| VIII. Schlangengifte und Serumkomplemente | 262 |
| Literatur | 263 |

Einleitung.

Die Benennung Schlangengift hat, ebenso wie der Sammelname Giftschlange einen weiteren und einen engeren Sinn. Im weiteren Sinne des Wortes Giftschlange bezeichnet man nämlich alle diejenigen Schlangenarten, deren Speicheldrüsensekrete¹, parenteral verabreicht, den Tod verschiedener, hauptsächlich warmblütiger Tiere unter akuten Vergiftungssymptomen herbeizuführen vermögen. Von zoologischem Standpunkt aus betrachtet man jedoch nur diejenigen Schlangen als Gifttiere, welche ihre toxikologisch wirksamen Drüsensekrete mit Hilfe einer geeigneten Vorrichtung, eines speziell für diesen Zweck differenzierten Apparates in den Körper des Menschen oder des Tieres selbst hineinführen können. Entsprechend dieser Ausdrucksweise verstehen wir unter Schlangengifte im engeren Sinne des Begriffs nur die Speicheldrüsensekrete der mit solcher differenzierten Bißvorrichtung versehenen Schlangenarten.

Es ist seit jeher bekannt, daß der Biß solcher Schlangenarten für die Menschen und Tiere sehr gefährlich, unter Umständen tödlich ist. Durch die Arbeiten des Nordamerikaners SEWALL (1887), sowie des Franzosen KAUFMANN (1889), in erster Linie aber durch die systematischen Forschungen CALMETTEs (1892) kam man zu der Erkenntnis, daß sich die Schlangengifte wie bakterielle Toxine verhalten, d. h. sie besitzen die Fähigkeit Antitoxine zu erzeugen. Es ist CALMETTEs Verdienst, diese Forschungsergebnisse für praktische, also therapeutische Zwecke angewendet und die Bereitung wirksamer Schlangengiftantisera begonnen

¹ Meistens sind es die Oberlippendrüsen (Gl. labiales superiores), bei manchen Arten jedoch die Parotisdrüsen.

zu haben. Neben dieser praktischen Auswertung der Antigennatur der Schlangengifte, wurde eine große Anzahl derselben — besonders in den letzten 10 Jahren — auch aus theoretisch-immunologischem Gesichtspunkt vielfach untersucht.

Die Forscher haben sich in erster Linie die Aufgabe gestellt, festzustellen, wieweit sich die verschiedenen Schlangengifte durch Antitoxine, welche mittels artfremder Gifte gewonnen wurden, neutralisieren lassen. Wir sind zwar noch weit entfernt davon um die Bindungsverhältnisse aller Schlangengifte in bezug auf sämtliche Schlangengittantisera zu kennen, jedoch sind die bisher gewonnenen Ergebnisse in mancherlei Hinsicht so bemerkenswert, daß sie es tatsächlich verdienen über den engsten Fachkreis hinaus bekannt zu werden.

I. Zoologische Stellung der Giftschlangen.

Die Zoologie verzeichnet ungefähr 400 verschiedene solche Schlangenarten, die als echte Gifttiere angesehen werden müssen, jedoch ist die Anzahl der aus medizinisch-hygienischem, d. h. aus praktischem Gesichtspunkt interessanten Giftschlangen bedeutend geringer. Auf Grund der Anatomie der Bißvorrichtung werden nämlich diese Reptilien in drei Gruppen (Serien) eingeteilt, indem man opisthogyph, proterogyph und solenogyph Schlangen unterscheidet¹. Mit dem Namen Opisthaglypha bezeichnet man solche Arten, bei denen zwei hintere Maxillarzähne in bezug auf ihre Größe die übrigen Zähne bedeutend überragen. Diese vergrößerten, in dem Oberkiefer fest sitzenden sog. Fang- oder Giftzähne haben jedoch keine unmittelbare Verbindung mit den Giftdrüsen, sie besitzen bloß je eine, von der Nähe der Drüsen ausgehende Furche. Diese Tiere können — eben wegen der hinteren Lage der Fangzähne — weder in Körper von größerem Umfang hineinbeißen, noch eine nennenswerte, also zur Vergiftung eines Menschen oder größeren Tieres ausreichende Menge des Drüsensekretes in die Bißwunde überführen. Die Proterogypha besitzen als Giftzähne zwei vordere,

Klassifizierung der häufiger vorkommenden proterogyphen und solenogyphen Schlangen².

A. Serie *Proterogypha*.

| Familiae: | <i>Hydrophiidae</i> | <i>Elapidae</i> |
|--------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Subfamiliae: | <i>Laticaudinae</i> | <i>Hydrophiinae</i> |
| Genera: | <i>Laticauda</i> LAURENTIUS | <i>Hydrelaps</i> BOULENGER |
| | <i>Aipysurus</i> LACÉPÉDE | <i>Kerilia</i> GRAY |
| | <i>Emydocephalus</i> KREFFT | <i>Thalassopygia</i> M. SMITH |
| | | <i>Enhydrina</i> GRAY |
| | | <i>Hydrophis</i> LATASTE |
| | | <i>Acalyptophis</i> BOULENGER |
| | | <i>Thalassophis</i> SCHMIDT |
| | | <i>Kolophis</i> M. SMITH |
| | | <i>Lapemis</i> GRAY |
| | | <i>Astrotia</i> FISCHER |
| | | <i>Pelamis</i> DAUDIN |
| | | <i>Microcephalopsis</i> LESSON |

¹ G. A. BOULENGER und sein Sohn, E. G. BOULENGER, leiten sämtliche Giftschlangen von einer, Aglypha genannten Übergangsserie ab. Die oben angegebene Dreiserieneinteilung wurde von HEWITT vorgeschlagen und eingeführt.

² Bei der Zusammenstellung dieses zoologisch-systematischen Teiles hat mich Herr Dr. O. WETTSTEIN (Naturhistorisches Museum, Wien) auf die liebenswürdigste Weise beraten und unterstützt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle herzlichst danken möchte.

Elapinae

- Genus: *Dendraspis* SCHLEGEL
 Species: *D. viridis*
D. jamesonii
D. sjöstedti
D. angusticeps (schwarze Mamba)
D. antinorii
- Genus: *Bungarus* DAUDIN
 Species: *B. fasciatus* (Pama)
B. coeruleus (Paraguda)
B. multicinctus
- Genus: *Glyphodon* GÜNTHER
 Species: *G. tristis*
- Genus: *Toxicocalamus* BOULENGER
 Species: *T. longissimus*
T. stanleyanus
- Genus: *Apistocalamus* BOULENGER
 Species: *A. loriae*
A. pratti
A. loennbergi
A. grandis
- Genus: *Ogmodon* PETERS
 Species: *O. vilianus*
- Genus: *Pseudelaps* DUMERIL et BIBRON
 Species: *P. muelleri*
P. squamulosus
P. minutus
P. krefftii
P. diadema
P. warro
P. albiceps
- Genus: *Demansia* GRAY
 Species: *D. pasmmophis*
- Genus: *Pseudechis* WAGLER
 Species: *P. porphyriacus* (Schwarzotter)
P. scutellatus
P. guttatus
- Genus: *Denisonia* KREFFT
 Species: *D. coronata*
D. coronoides
D. gouldi
D. maculata
D. nigrescens
D. signata
D. superba
- Genus: *Micropechis* BOULENGER
 Species: *M. ikahaka*
M. elapoides
- Genus: *Hoplocephalus* GÜNTHER
 Species: *H. bungaroides* (Kurzotter)
H. bitorquatus
H. stephensi
- Genus: *Tropidechis* GÜNTHER
 Species: *T. carinatus*
T. dunensis
- Genus: *Notechis* BOULENGER
 Species: *N. scutatus*
N. ater
- Genus: *Acanthophis* DAUDIN
 Species: *A. antarcticus* (Todesotter)
- Genus: *Boulengerina* DOLLO
 Species: *B. annulata*
B. stormsi
B. dybowskyi
- Genus: *Elapechis* BOULENGER
 Species: *E. guentheri*
- Genus: *Rhynchelaps* JAN
 Species: *R. fasciolatus*
- Genus: *Naja* LAURENTIUS
 Species: *N. anchietae* (südwestafrikanische Speischlange)
N. bungarus (Königshutschlange)
N. flava (südafrikanische Speischlange)
N. goldii (Guinea-Speischlange)
N. haie (Kleopatraschlange)
N. melanoleuca (westafrikanische Speischlange)
N. naja (Brillenschlange)
N. nigricollis (schwarzhalsige Speischlange)
- Genus: *Merremia* BERG¹
 Species: *M. haemachates* (Ringhalsnatter)
- Genus: *Walterinnesia* LATASTE
 Species: *W. aegyptia*
- Genus: *Aspidelaps* SMITH
 Species: *A. scutatus*
A. lubricus
- Genus: *Hemibungarus* PETERS
 Species: *H. calligaster*
H. nigrescens
H. japonicus
- Genus: *Callophis* PHYSALIX
 Species: *C. gracilis*
C. trimaculatus
C. maculiceps
C. macclellandi
C. bibronii
- Genus: *Doliophis* GIRARD
 Species: *D. bivirgatus*
D. intestinalis (Bauchdrüsenotter)
D. bilineatus
D. philippinus

¹ Veraltete Bezeichnung: *Sepedon*.

Genus: *Furina* DUMERIL et BIBRON

Species: *F. multifasciata*

F. bimaculata

F. calonota

F. annulata

Genus: *Micrurus* WAGLER

Species: *M. albicinctus*

M. buckleyi

M. corallinus (echte Korallenschlange)

M. decoratus

M. filiformis

M. frontalis (Boipinima)

M. fulvius (Harlekenschlange)

M. hemprichii

M. langsdorffi

M. lemniscatus (Ibiboca)

M. narducii

M. spixii

M. surinamensis

B. Serie Solenoglypha.

Familiae:

Crotalidae

Viperidae

Subfamiliae: **Crotalinae Lachesinae**

Viperinae

Genus: *Trimeresurus* LACÉPÈDE

Species: *T. anamallensis*

T. boreensis

T. cantoris

T. elegans

T. fasciatus

T. flavomaculatus

T. flavoviridis (Habuschlange)

T. gramineus (Bambusotter)

T. jerdoni

T. macrogorii

T. macrolepis

T. monticola

T. mucrosquamatus

T. okinawensis

T. puniceus

T. purpureomaculatus

T. schultzei

T. strigatus

T. sumatranus

T. trigonocephalus

T. wagleri

Genus: *Sistrurus* GARMAN

Species: *S. catenatus* (Massasauga)

S. miliarius (Zwergklapperschlange)

S. ravus

Genus: *Agkistrodon* PALISOL DE BEAUVOIS

Species: *A. acutus* (chinesische Nasenotter)

A. blomhoffii (Mamuchischlange)

A. halys (Halyschlange)

A. himalayanus (Himalayaotter)

C. helleri

A. hypnale (indische Nashornotter)

A. millardi

A. mokasen (Mokassinschlange)

A. piscivorus (Wasser-Mokassin)

A. rhodostoma (Javaviper)

Genus: *Bothrops* WAGLER

Species: *B. alternata* (Urutu)

B. aurifer

B. atrox (Lanzenschlange)

B. bicolor

B. bilineata

B. brachyptoma

B. castelnaudi

B. chloromelas

B. cotiara (Kotiara)

B. erythromelas

B. iglesiasi

B. insularis

B. itapevingae (Kotiarinha)

B. jararaca (Schararaka, Yafará)

B. jararacussu (Schararakussú)

B. lansbergii

B. medusa

B. neglecta

B. neuwiedii (weißschwänzige

Schararaka)

Genus: *Crotalus* LINNÉ

Species: *C. adamanteus* (Rautenklapperschlange)

C. atrox (Texasklapperschlange)

C. cerastes (gehörnte Klapperschlange)

C. chelleri

C. confluentes (Prärieklapperschlange)

B. nigroviridis

B. nummifer

B. pirajai

B. schlegelii

B. undulata

C. horridus (Waldklapperschlange)

C. lepidus

C. mitchelli

C. molossus

C. oreganus (Pazifikklapperschlange)

C. polystictus

C. pricei

C. pulvis

C. ruber

C. scutulatus

C. stejnegeri

C. terrificus (neotropische Klapperschlange)

C. tigris

C. triseriatus (mexikanische Klapperschlange)
C. willardi

Genus: *Lachesis* DAUDIN
Species: *L. muta* (Buschmeister)

Familia:
Subfamilia:

Viperidae
Viperinae

Genus: *Causus* WAGLER
Species: *C. rhombeatus* (Krötenotter)
C. resimus
C. defilippii
C. lichtensteini

Genus: *Eristicophis* ALCOCK et FINN
Species: *E. macmahoni*

Genus: *Pseudocerastes* BOULENGER
Species: *P. bicornis*
P. persicus

Genus: *Atractaspis* SMITH
Species: *A. andersonii*
A. aterrima
A. bibronii
A. bipostocularis

Genus: *Bitis* GRAY
Species: *B. arietans* (Puffotter)
B. atropos (Atroposviper)
B. caudalis (südafrikanische Hornviper)
B. cornuta (Helmbuschviper)
B. gabonica (Gabunviper, Kassawaschlange)
B. haraldica
B. inornata
B. nasicornis (Nashornviper)
B. perigueyi (Wüstenotter)

A. boulengeri
A. coarti
A. congica
A. corpulenta
A. dahomeyensis
A. engdahli
A. heterochilus
A. irregularis
A. katangae
A. leucomelas
A. matschiensis
A. microlepidota
A. reticulata
A. schultzei

Genus: *Vipera* LAURENTIUS
Species: *V. ammodytes* (Sandotter)
V. aspis (Viper)
V. berus (Kreuzotter)
V. bornmülleri (westasiatische Bergotter)
V. hindii
V. krasnakowi (Kaukasusotter)
V. latastii (Latasteviper)
V. lebetina (Levanteotter)
V. macrops
V. mesocoronis (bosnische Viper)
V. raddii
V. renardi (Steppenotter)
V. russellii (Kettenviper, Daboia)
V. superciliaris
V. ursinii (Orsiniviper)
V. xanthina

Genus: *Atheris* COPE
Species: *A. chloroëchis*
A. ceratophorus
A. nitschei
A. squamiger (Baumviper)

Genus: *Echis* MERREMIUS
Species: *E. carinatus*
E. coloratus (arabische Sandrasselotter)

Genus: *Cerastes* WAGLER
Species: *C. cornutus* (Hornviper)
C. vipera (Avicennaviper)

gleichfalls starr sitzende Maxillarzähne, welche mit den sekretspendenden Drüsen durch je einen, nicht vollkommen geschlossenen Kanal verbunden sind. Die Giftzähne der Angehörigen der letzten Serie haben dagegen einen vollkommen geschlossenen und mit den Drüsen direkt verbundenen Kanal und sind mit ihrer Unterlage durch ein leicht bewegliches Pseudogelenk verbunden. Von medizinisch-hygienischem Standpunkt aus sind nur die Angehörigen der Serien Proteroglypha und Solenoglypha von Bedeutung, daher wurden nur diese in die vorstehende, übrigens unvollständige Liste aufgenommen.

Die Verteilung der Giftschlangen auf der Erde ist ziemlich ungleichmäßig. Nach WERNER sind die drei wichtigsten Familien in den einzelnen Weltteilen in der nachstehenden Zusammenstellung angegebenen Anzahl von Arten (Species) repräsentiert.

Die Giftschlangen sind in erster Linie Bewohner von den Tropen und Subtropen, unter gemäßigten Klimaten finden wir nur einige Crotalidae, sowie Vipernarten und die Polarregionen sind vollkommen frei

| | Elapidae | Crotalidae | Viperidae | |
|-------------------------------|----------|------------|-----------|-----|
| Europa | — | 1 | 8 | 9 |
| Asien | 30 | 30 | 16 | 76 |
| Afrika | 32 | — | 50 | 82 |
| Amerika | 45 | 62 | — | 107 |
| Australien und Neuguinea . | 90 | — | — | 90 |

von Giftschlangen. Man kann sagen, daß in Europa die 67., in Asien die 60. und in Amerika die 55. nördliche Breite der Verbreitungsgrenze dieser Tiere entspricht. Neben den arktischen Gegenden — Asien ausgenommen — finden wir überall größere, zusammenhängende giftschlangenfremde Gebiete. So z. B. in Deutschland (Württemberg, Nordbaden, Hessen-Darmstadt, die Wachau, Mittel-Steiermark usw.), in Frankreich (hauptsächlich das Garonnenal) und in Ungarn (die große ungarische Tiefebene, Transdanubien usw.). Giftschlangenfremd sind weiter Irland, die tyrrhenischen Inseln, einige Inseln an der Küste Dalmatiens (Lyssa, Lagosta, Solta) und mehrere griechische Inseln wie Skyros und Lemnos. Außerhalb Europas kann man Madagaskar, die großen Antillen, die Galapagosinseln, sowie sehr viele Inseln des pazifischen Ozeans als Gebiete bezeichnen, wo keine Giftschlangen vorkommen.

Die Verbreitung der Giftschlangen steht — außer den klimatischen Bedingungen — in umgekehrtem Verhältnis zu dem Vordringen der menschlichen Kultur. Die meisten Giftschlangen sind menschen scheu, so daß sie die bewohnten Gegenden meiden bzw. verlassen. Aus dem Grund kann man die sehr hohen Ziffern, die in bezug auf Giftschlangen zu Opfer gefallenen Menschen in Indien oder in Brasilien in Schrift und noch mehr in Wort verbreitet werden, als sicherlich zu hoch gegriffen betrachten.

II. Chemie der Schlangengifte.

Die nativen Schlangengifte, wie die Speicheldrüsensekrete im allgemeinen, können am ehesten als Gemische von verschiedenen, physiologisch, biochemisch, pharmakologisch oder toxikologisch wirksamen Substanzen angesehen werden. Diese Substanzen unterscheiden sich untereinander sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht nicht nur nach der Art des Tieres, sondern innerhalb der gleichen Art auch nach den klimatischen Verhältnissen, weiter nach Alter, Ernährungsweise und Lebensbedingungen des einzelnen Individuums. Die Mehrzahl dieser Stoffe ist fermentartig, daher für eine analytisch-chemische Forschung schwer zugänglich. Aus den physiologischen und pharmakologischen Versuchen verschiedener neuzeitlicher Forscher (BEUJEAN, BELFANTI, BOGNASCO, BOUCHE, BOQUET, BRAZIL, CESARI, CORTEGGIONI, DELEZENNE, DURAN, ESSEX, FELDBERG, GANGULY, GAUTRELET, HALPERN, HANUT, HOUSSAY, HUSTIN, KELLAVAY, v. KLOBUSITZKY, KÖNIG, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUNOY, LEDEBT, MANWARING, MASTRONARDI, NEGRETE, NOC, NOGOUCHI, M. PHISALIX, PRATT JOHNSEN, PRISTLEY, RANGEL PESTANA, REYNALS, ROCHAE SILVA, VELLARD) geht hervor, daß in den verschiedenen nativen Schlangengiften Substanzen vorkommen können, die sich auf Grund ihrer Wirkungen folgenderweise gruppieren lassen:

Aktive Prinzipien, welche auf das Gesamtblut und auf die einzelnen Blutbestandteile wirken. In diese Gruppe gehören diejenigen Substanzen, welche die

Blutgerinnung fördern, oder hemmen, weiter diejenigen, welche Hämolyse verursachen und andere, welche die Bewegungsfähigkeit der Leukocyten aufheben.

Eine andere Gruppe von Substanzen wirkt sehr ausgeprägt auf den Kreislauf. Darunter müssen Stoffe sein, welche auf das Vasomotorenzentrum wirken, wiederum solche, welche eine periphere Gefäßlähmung verursachen.

Weiter sind Substanzen vorhanden, welche nur die quergestreiften Muskeln angreifen, in dem sie ihre Permeabilität verändern, wodurch eine Alteration in dem Quellungs Zustand entsteht. Wir kennen weiter Schlangengifte, die Komponenten enthalten, welche an dem Herzmuskel fibrilläre Zuckungen auslösen.

Es sind in diesen tierischen Giften spezielle Stoffe vorhanden, welche ausschließlich auf die glatten Muskeln wirken. Ihre Anwesenheit läßt sich am besten am isolierten Dünndarm, Uterus oder Eileiter nachweisen, in dem dieselben an den genannten Organen Kontraktionen auslösen. Größere Giftdosen wirken im allgemeinen lähmend auf die Darmbewegung.

Auch der Stoffwechsel kann von gewissen Schlangengiften beeinflußt werden. Bis jetzt wurde mit Sicherheit allerdings nur von dem Gift der *Trimeresurus mucrosquamatus* festgestellt, daß es bei Kaninchen in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht den Blutzucker um 200% erhöht. Die Substanz ist auch dann wirksam, wenn die Nervi splanchnici durchgeschnitten und die Nebennieren entfernt werden.

Fast alle Schlangengifte enthalten Cytolysine in verschiedener, jedoch leicht nachweisbarer Konzentration. Die Fähigkeit dieser Gifte aus den Geweben Histamin in Freiheit zu setzen, beruht auf ihren Gehalt an Cytolysin und *ceteris paribus*, die für gewisse Gifte so charakteristische shockartige Blutdrucksenkung ist auf das plötzliche Freiwerden von Histamin zurückzuführen.

Sehr verbreitet sind in den Speicheldrüsensekreten auch die Hämorrhagine, die eigentlich nichts anderes sind als mehr oder minder spezifisch wirkende Proteasen.

Mehrere wirksame Stoffe sind speziell auf das Nervensystem eingestellt. Auf die motorischen Nervenendigungen wirken dieselben curareartig. Ihre Wirkung ist — im Gegensatz zu der des amerikanischen Pfeilgiftes — nicht reversibel und läßt sich nur durch das entsprechende Antitoxin aufheben. Einige Substanzen greifen nur die sensiblen Nervenendigungen an, ohne die Fasern selbst zu schädigen. Einige Gifte, wie die des *Notechis scutatus* oder des *Crotalus terrificus terrificus* weisen eine spezifische Affinität zu dem Sehnerv auf, sie verursachen schon in relativ geringen Konzentrationen oder in dem Frühstadium der Vergiftung Erblindung. Viele Schlangengifte töten durch die Lähmung des Atemzentrums, ihr neurotoxisches Hauptprinzip besitzt also eine Elektivität diesem Teil des zentralen Nervensystems gegenüber.

Stellt man die oben aufgezählten Angriffsobjekte der nativen Schlangengifte zusammen, so ergibt sich eine erstaunlich große Zahl der wirksamen Prinzipien, die man etwa folgendermaßen zusammenstellen kann:

| | |
|----------------------------|---|
| <i>Blut</i> | { gerinnungsfördernde Substanzen, gerinnungshemmende Substanzen, hämolisierende Substanzen, Leukocytenbeweglichkeit hemmende Substanzen. |
| <i>Kreislauf</i> | { Vasomotorenzentrum angreifende Substanzen, periphere Gefäßlähmung herbeiführende Substanzen. |

| | |
|---|--|
| <i>Gefäße</i> | Hämorrhagie verursachende Substanzen. |
| <i>Stoffwechsel</i> | Hyperglykämisierende Substanz. |
| <i>Quergestreifte Muskeln</i> | Permeabilität verändernde Substanz. |
| <i>Herzmuskel</i> | Fibrilläre Zuckungen auslösende Substanz. |
| <i>Glatte Muskeln</i> | Kontrahierende bzw. lähmende Substanz. |
| <i>Gewebe</i> | Cytolyse herbeiführende Substanz. |
| <i>Nervensystem</i> | { Motorische Endigungen lähmende Substanzen, { Sensible Endigungen lähmende Substanzen, { Atemzentrum lähmende Substanzen, { N. opticus angreifende Substanzen. |

Also mindestens 16 verschiedene Wirkungen, wobei zu bedenken ist, daß höchstwahrscheinlich noch mit anderen, bisher unbekanntem Schlangengiftwirkungen zu rechnen ist.

Von den oben aufgezählten Substanzen sind einige, wie die gerinnungsfördernde, gerinnungshemmende, Cytolyse herbeiführende Prinzipien ohne Zweifel Fermente, andere wiederum, wie die Gefäßlähmende, oder das Atemzentrum angreifende Eiweißabbauprodukte, bzw. Eiweißabkömmlinge, jedoch ist ihre Mehrzahl von völlig unbekannter chemischer Natur.

Die Arbeiten, welche über die verschiedenen Fermente der Schlangengifte neuerdings gemacht wurden, bedeuten insofern einen Fortschritt, da sie die Selbständigkeit der proteolytischen, blutgerinnungsfördernden und hämolysierenden Fermente untereinander sowie ihre Unabhängigkeit von der neurotoxischen Substanz klar erwiesen haben.

Das eigentliche Gift, worunter man die Substanzen verstehen soll, welche durch Lähmung des Zentralnervensystems, insbesondere des Atemzentrums den Tod herbeiführt, wurde dagegen in den letzten Jahren von mehreren Forschern vom rein chemischen Standpunkt bearbeitet.

Diese Untersuchungen haben insofern zu neuen Erkenntnissen geführt, da sie eindeutig gezeigt haben, daß das von FAUST beschriebene stickstofffreie Ophio- und Crotalotoxin (aus dem Gift der *Naja naja* bzw. dem der *Crotalus adamanteus*) nicht existieren. Wie dieser Irrtum FAUST, der mehrere quantitative Analysen durchführte, unterlaufen war, läßt sich nicht aufklären, da er vor Jahren gestorben ist und seine Präparate in Verlust geraten sind. Jedenfalls erwiesen sich sämtliche gereinigten Substanzen, welche bis jetzt aus dem Gift der *Naja flava*, *Bothrops jararaca*, *Naja naja* und *Crotalus t. terrificus*, gewonnen wurden, für stickstoffhaltig. Die Analysen ergaben die umstehenden elementaren Zusammensetzungen:

Tabelle 1. Elementare Zusammensetzung gereinigter Neurotoxine.

| Name der Schlange | C | H | N | S | Verfasser |
|---|-------|------|-------|------|------------------------------|
| | in % | | | | |
| <i>Naja flava</i> | 45,2 | 7 | 14,7 | 5,5 | MICHEEL und JUNG |
| <i>Bothrops jararaca</i> | 42,28 | 6,26 | 11,72 | 0,00 | v. KLOBUSITZKY und KÖNIG (1) |
| <i>Naja naja</i> | — | — | — | 5,12 | WIELAND und KONZ |
| <i>Crotalus t. terrificus</i> | 44,9 | 6,6 | 13,7 | 3,6 | TETSCH und WOLFF |
| <i>Crotalus t. terrificus</i> | 50,77 | 6,41 | 15,88 | 3,99 | SLOTTA und FRAENKEL-CONRAT |

Mit Ausnahme der von SLOTTA und FRAENKEL-CONRAT beschriebenen Substanz, auf die wir später noch zurückkommen, sind sämtliche gereinigte neurotoxische Fraktionen amorphe Körper. Die von MICHEEL und JUNG sowie

v. KLOBUSITZKY und KÖNIG beschriebenen Toxine sind 5—5 $\frac{1}{2}$ mal, das von WIELAND und KONZ gereinigte Toxin war 4mal wirksamer als die betreffenden Ausgangssubstanzen, dagegen zeigte das von TETSCH und WOLFF hergestellte Präparat hinsichtlich der neurotoxischen Wirksamkeit keine Anreicherung.

Die kritische Betrachtung dieser Substanzen bzw. ihrer Eigenschaften führt jedoch zu der Erkenntnis, daß keine von diesen das reine Neurotoxin sein kann und daß sie untereinander grundlegende Unterschiede aufweisen. Das Toxin von MICHEEL und JUNG, welchem ein Molekulargewicht von 2500—4000 zugeschrieben wird, dialysiert sehr gut durch Cellophan, dagegen das von v. KLOBUSITZKY (1) beschriebene Bothropotoxin nicht. Es steht ohne Zweifel, daß die MICHEEL-JUNGSche Substanz schwefelhaltig, dagegen die von v. KLOBUSITZKY und KÖNIG gewonnenen sämtliche Präparate schwefelfrei sind. Ein weiteres Bedenken verursacht die Tatsache, daß das Neurotoxin der letztgenannten Autoren trotz der 5 $\frac{1}{2}$ fachen Anreicherung nicht die neurotoxische Wirkung eines ganz frischen nativen Giftes erreicht. Wie es in dieser Beziehung um die Substanz von MICHEEL und JUNG steht, läßt sich nicht feststellen, da diese Autoren keine Gelegenheit hatten, ganz frisches Gift zu prüfen, und die gefundene 5fache Anreicherung bezieht sich selbstverständlich lediglich auf das Ausgangsmaterial. Das chemisch reine Toxin müßte aber logischerweise wirksamer sein als das wirksamste native Gift, und die Anreicherung seiner neurotoxischen Wirksamkeit müßte von derjenigen des Ausgangsmaterials unabhängig sein. Dagegen fanden v. KLOBUSITZKY und KÖNIG (2), daß die Zunahme der neurotoxischen Wirksamkeit immer nur relativ ist, d. h. sie besteht bloß im Verhältnis zu dem Ausgangsmaterial. Der Wert dieser Anreicherung als Argument dafür, daß die gereinigten neurotoxischen Substanzen wirklich die reinen Toxine wären, wird besonders dann sehr fragwürdig, wenn man bedenkt, daß durch einfache Dialyse oder vorsichtiges Fälln mittels kolloidalem Fe(OH)₃ eine doppelte Anreicherung zu erreichen ist.

Die Dialysierfähigkeit des MICHEEL-JUNGSchen Toxins und die Nichtdialysierbarkeit des von v. KLOBUSITZKY und KÖNIG hergestellten Toxins sowie die Tatsache, daß jenes schwefelfrei, dieses schwefelhaltig ist, läßt darauf hinweisen, daß die reinen neurotoxischen Substanzen der verschiedenen Schlangengifte untereinander nicht identisch sein können.

Den größten Fortschritt in der Chemie der Schlangengifte bedeutet das von SLOTTA und FRAENKEL-CONRAT hergestellte Toxin, da es krystallinisch ist. Diese aus dem Gift der südamerikanischen Klapperschlange (*Crotalus t. terrificus*) gewonnene und „*Crotoxin*“ genannte Substanz wurde aus dem nativen Gift nach vorangehender Hitzeoagulation (dieses Gift zeichnet sich durch eine hohe Hitzebeständigkeit aus) und isoelektrischer Fällung, bzw. Fraktionierung mit Ammoniumsulfat durch Auskrystallisation aus einer verdünnten Pyridinacetatlösung hergestellt. Die Krystalle sind quadratische, sehr dünne Plättchen, welche, von der Kante gesehen, Polarisation zeigen. Die Anreicherung ist — in bezug auf die toxische Wirkung — jedoch nur die doppelte, also bedeutend geringer als bei den anderen, nichtkrystallinischen Substanzen der Fall ist. Diese Feststellung ist insofern bemerkenswert, da man eine doppelte Anreicherung, wie früher erwähnt, durch einfache Entfernung der dialysablen Substanzen und Eintrocknen bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum erreichen kann [v. KLOBUSITZKY und KÖNIG (2)].

Ein weiteres Bedenken gegen die Reinheit dieses Crotoxins entsteht durch seine hämolysierende Fähigkeit. Wir wissen nämlich auf Grund verschiedener und untereinander gut übereinstimmender Arbeiten, daß die hämolysierende Fähigkeit der Schlangengifte von Fermenten, welche von der neurotoxischen Substanz sowie von den übrigen Sekretbestandteilen trennbar sind, verursacht wird. SLOTTA und FRAENKEL-CONRAT neigen auf Grund der von ihnen gefundenen Doppelwirkung des Crotoxins zu der MICHEELSchen Annahme, daß auch die neurotoxische Fähigkeit letzten Endes Folge einer fermentartigen Wirkung ist. Es wäre verfrüht, zu dieser Annahme schon heute Stellung zu nehmen, daher möchten wir nur darauf hinweisen, daß ein enzymatischer Vorgang keinesfalls bei allen neurotoxischen Substanzen bzw. bei sämtlichen Schlangengiften angenommen werden kann. Es sind nämlich Schlangengifte (wie z. B. das der *Bothrops jararaca*), welche — in nativem Zustand und in einer entsprechenden Menge (die ungefähr der 5fachen kleinsten tödlichen Dosis entspricht) — intravenös verabreicht, momentan, d. h. blitzartig töten. Die gereinigte neurotoxische Substanz des Schararakagiftes, das Bothropotoxin tötet zwar nie momentan, immerhin aber in einigen Minuten, welcher Umstand einen enzymatischen Prozeß ausschließt, da die Entfaltung der Fermentwirkungen eine gewisse Zeit beansprucht. In dem Fall von Crotalus- oder Najagift bzw. Crotoxin kann jedoch die Auffassung von MICHEEL und SLOTTA nicht *a priori* abgelehnt werden, da sowohl diese nativen Gifte als auch das Crotoxin ihre Wirkungen — selbst in sehr hohen Dosen — relativ langsam entfalten.

Eine weitere Frage auf diesem Gebiet, welche durch die neuesten Forschungsergebnisse aufgeworfen wurde, ist die Form des Schwefels in dem neurotoxischen Prinzip. MICHEEL und seine Mitarbeiter nehmen an, daß der Schwefel in dem Molekül des Neurotoxins thiolactonartig $\left(\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}\cdots \\ | \\ \text{SH} \end{array} \right)$ gebunden ist. SLOTTA und FRAENKEL-CONRAT fanden wiederum, daß in dem Crotoxin der Schwefel ausschließlich in Sulfidform, und zwar größtenteils als Disulfid ($\text{H}_2\text{C}-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2$), und nur in einem geringeren Teil als Monosulfid ($\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\cdots$) vorliegt.

Schließlich sei erwähnt, daß GHOSH und BHATLACHARYA durch fraktionierte Fällungen mit Na_2SO_4 und darauffolgende Adsorption und Elution an, bzw. von Aluminiumhydroxyd C gereinigte Neurotoxine aus dem Gift der *Vipera russellii* bzw. der *Bungarus fasciolatus* erhalten konnten. Die Wirksamkeit des so hergestellten Viperatoxins war 7,8mal und die des Bungarustoxins 5,3mal stärker als die der entsprechenden nativen Gifte und — was eben mit Rücksicht auf das Crotoxin besonders hervorzuheben ist — das Bungarustoxin war von der hämolysierenden Komponente des Rohgiftes vollkommen befreit. Die gleichen Verfasser konnten weiter aus dem nativen, 0,75% NaCl enthaltenden Bungarusgift durch vorsichtiges Fällern mittels Eisenhydroxyd bei p_H 7,2 ein Toxin gewinnen, dessen Wirksamkeit eine 9fache Steigerung zeigte.

III. Bestimmung der Toxizität der Schlangengifte und des Wertes der Schlangengift-Immunsere.

a) Bestimmung der Wirkung einzelner Bestandteile.

Die Wirksamkeit eines Schlangengiftes, worunter man in erster Linie die neurotoxische Wirkung versteht, wird im allgemeinen durch Einspritzung verschiedener Giftmengen einer bestimmten, dem Gift gegenüber empfindlichen

Tierart und unter Festlegung einer gewissen Frist, innerhalb deren das Versuchstier einzugehen hat, festgestellt. Selbstverständlich spielen dabei noch die Injektionsform (subcutan, intramuskulär, intraperitoneal, intravenös) sowie das Gewicht des Versuchsobjektes eine nicht unbedeutende Rolle. Bei gewissen Tierarten müssen eventuell andere Umstände auch noch berücksichtigt werden. MICHEEL und JUNG haben z. B. gezeigt, daß man die neurotoxische Wirksamkeit an Ratten nur dann mit einer, innerhalb von 10% bleibenden Fehlergrenze bestimmen kann, wenn die Tiere bei konstanter Temperatur gehalten werden.

Man drückt gewöhnlich die Wirkung des Giftes in kleinste tödliche Dosis-einheiten (k. t. D. oder Dosis letalis minima, D.l.m.) auf die Weise aus, daß man diejenige geringste Menge, die den Tod des betreffenden Testtieres und innerhalb der festgesetzten Frist noch eben herbeizuführen vermag, in Milligramm angibt. Handelt es sich um größere Tiere, wie Hunde oder Kaninchen, so wird die k. t. D. meistens je Kilogramm Körpergewicht angegeben.

Da bis jetzt in bezug auf die Wertbemessung der Schlangengifte keine internationalen Abmachungen getroffen wurden (erst im Jahre 1935 wurden seitens der Hygienekommission des Völkerbundes eine derartige Konvention betreffs der Dosierung der europäischen Schlangengift-Antisera in Erwägung gezogen). verwendet ein jedes Institut sein mehr oder minder individuelles Bestimmungsverfahren. In den amerikanischen Instituten, sowie in Indien werden als Testtiere Tauben benützt und das Gift wird intravenös (in die Flügelvene) injiziert¹. Das *South African Institut for Medical Research* verwendet Kaninchen, in Australien dosiert man am häufigsten an Meerschweinchen, die Pasteur-Institute in Paris und in Algier, sowie die Behringwerke nehmen wiederum Mäuse. Die festgesetzte Zeitspanne, welche zwischen der Einspritzung und dem Eingehen des Versuchstieres, bzw. dem Ablauf der Beobachtungsperiode vergehen soll, ist meistens 12—24 Stunden. Ausnahmen kommen aber vor. So z. B. bei den Giften der Bothropsarten, wenn sie an Tauben durch intravenöse Einspritzung dosiert werden, wartet man bloß 20 Minuten. Die Erfahrung zeigt nämlich, daß, wenn die Tiere innerhalb dieser Zeit nicht eingehen, sie sich erholen, es ist also zwecklos länger zu warten. Die Gifte der meisten europäischen Vipern töten entweder die Kaninchen (im Falle von intravenöser Verabreichung) innerhalb von 4—5 Minuten, oder sie verursachen nur vorübergehende Vergiftungserscheinungen.

Die Fehlergrenze der Dosierung von der neurotoxischen Aktivität ist im allgemeinen 15—20%, man kann dieselbe jedoch durch gewisse Verschärfung der Kautelen bis auf 5% herabsetzen. Bei Verwendung von weißen Mäusen und von subcutaner Verabreichungsform genügt es, Exemplare von gleichem Gewicht (+ 2 g) auszuwählen und konstante Umgebungstemperatur einzuhalten, um die Fehlergrenze auf 10% herabzusetzen. Im Falle der Gifte von Bothropsarten, wenn die Bestimmung auf die oben beschriebene Weise vorgenommen wird, läßt sich sogar eine Fehlergrenze von nur 5% erreichen.

Bei der Bestimmung der k. t. D. ist es sehr wichtig das Alter des betreffenden Giftes zu kennen, da die meisten Schlangengifte an ihrer Wirksamkeit mit der Zeit beträchtlich einbüßen. In dieser Hinsicht verhalten sich jedoch nicht alle

¹ In den von BRAZIL im Butantan-Institut durchgeführten vergleichenden Untersuchungen haben Tauben die geringsten individuellen Schwankungen aufgewiesen.

Tabelle 2 (Fortsetzung).

| | Maus (16—20 g) s.c. | Ratte s.c. | Meer- schwein- chen (500 g) s.c. | Kanin- chen (1500 g s.c.) | Kanin- chen (1500 g i.V.) | Taube (300 bis 350 g) s.c. | Taube (300 bis 350 g) i.v. |
|---|---------------------------|---------------|--|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Crotalus tigris</i> | — | — | — | — | — | — | 0,004 |
| <i>Crotalus willardi</i> | — | — | — | — | — | — | 0,10 |
| <i>Agkistrodon acutus</i> | 10,0** | — | 40,0** | 30,0** | 10,0** | — | 3,0 |
| <i>Agkistrodon bilin.</i> | — | — | — | — | — | — | 0,11 |
| <i>Agkistrodon cont.</i> | — | — | 15*! | — | — | — | — |
| <i>Agkistrodon mokasen</i> | — | — | — | — | — | — | 0,11 |
| <i>Agkistrodon piscivorus</i> | — | — | — | — | — | — | 0,12 |
| <i>Bothrops alternata</i> | — | — | — | — | 0,3** | — | 0,035 |
| <i>Bothrops atrox</i> | — | — | 0,075** | — | 0,07** | — | 0,04 |
| <i>Bothrops jararaca</i> | — | — | — | — | — | — | 0,02 |
| <i>Bothrops jararacussu</i> | — | — | — | — | 0,3** | — | 0,05 |
| <i>Bothrops neuwiedii</i> | — | — | — | — | 0,1** | — | 0,075 |
| <i>Lachesis muta</i> | — | — | — | — | — | — | 0,1 |
| <i>Causus rhombeatus</i> | 0,3 | 1,0 | — | — | 10,0 | 3,0 | 1,3 |
| <i>Echis carinatus</i> | 4,0** | — | 2,8** | — | 5,0** | 6,0** | 0,05 |
| <i>Cerastes cornutus</i> | 0,16 | — | 6,0*** | — | 0,5** | — | — |
| <i>Bitis arietans</i> | 0,15 | 1,5 | 50 | — | 1,0 | 2,0 | 0,75 |
| <i>Bitis atropos</i> | 0,3 | 14 | — | — | 5,25 | — | 0,75 |
| <i>Bitis caudalis</i> | 0,3 | 6,0 | — | — | 1,25 | — | 0,35 |
| <i>Bitis gabonica</i> | 0,4 | 3,0 | 75 | — | 3,2 | 2,5 | 0,75 |
| <i>Vipera ammodytes</i> | 5—10!*, ** | — | — | — | — | — | — |
| <i>Vipera aspis</i> | 5,0** | — | 1,5*** | 6,0** | 0,35** | — | — |
| <i>Vipera berus</i> | 5—10!*, ** | — | 0,8** | — | — | — | — |
| <i>Vipera russellii</i> | — | — | 1,8** | — | 0,3** | — | — |
| <i>Vipera ursinii</i> | — | — | 0,8** | — | — | — | — |

Zeichenerklärung: * intramuskulär verabreicht, Körpergewicht 20 g; ** je 1000 g Tier; *** Körpergewicht 420—450 g; ! intravenös verabreicht, Körpergewicht 20 g; !! intramuskulär verabreicht; *! Körpergewicht 600 g; !* Zeitspanne 24 Stunden.

Wie man auf Grund der obigen Zusammenstellung leicht feststellen kann, ist die Empfindlichkeit der diversen Laboratoriumstiere den Schlangengiften gegenüber recht verschieden. Weiter ist aus den Daten ersichtlich, daß auch das Verhalten der einzelnen Gifte je nach Verabreichungsform sehr verschieden sein kann. Bei den meisten Giften ist die, auf die gleiche Tierart bezügliche k.t.D. im Falle von intravenöser Einspritzung bedeutend kleiner als im Falle von subcutaner oder intramuskulärer, es sind jedoch auch solche bekannt, bei denen der Weg, auf den sie in den Körper des Versuchstieres eindringen, keinen nennenswerten Unterschied ausmacht (z. B. *Dendraspis angusticeps* — Kaninchen: *Pseudechis guttatus* — Kaninchen: *Naja flava* — Taube usw.).

Wie sehr die Toxizität eines und desselben Schlangengiftes je nach der Art des Testtieres verschieden ist, geht aus den Angaben der nachstehenden Tabelle hervor. Die darin enthaltenden Resultate wurden von CALMETTE gewonnen und beziehen sich auf das Gift der gewöhnlichen Viper (*Vipera aspis*), welches in den Versuchen subcutan oder subperitoneal verabreicht wurde.

Will man die neurotoxische Wirksamkeit der Gifte miteinander vergleichen, so muß man selbstverständlich die gleiche Tier- und Verabreichungsart als Grundlage nehmen. Stellt man z. B. die angeführten Gifte auf Grund ihrer an Tauben durch intravenöse Einspritzung festgestellten k.t.D. von den stärksten bis zu denen, deren k.t.D. 0,1 mg ist, zusammen, so ergibt sich die folgende Reihe: *Crotalus terrificus* > *C. tigris* > *C. scutulatus* > *C. lepidus*, *Vipera rus-*

Tabelle 3. Wirkung des Viperngiftes auf verschiedene Tierarten.
 (Nach CALMETTE.)

| | k. t. D. je kg Tier in mg | | k. t. D. je kg Tier in mg |
|---|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Vipera aspis | 1111 | Kröte | 11,5 |
| Kettenviper (<i>V. russellii</i>) | 1111 | Krokodil | 8,8' |
| Haselmaus (<i>Eliomys nitela</i>) | 192 | „ , erwachsen | 2,6 |
| Frosch | 66,6 | Kaninchen | 2,25 |
| Igel | 31 | Hund, neugeboren | 2,1 |
| Aal | 28,5 | „ , 8 Tage alt | 0,87 |
| Gemeine Blindschleiche (<i>Anguis fragilis</i>) | 16 | Meerschweinchen | 1,8 |
| Salamander (<i>Salamandra</i> <i>terrestris</i>) | 15 | Weißer Ratte | 1,8 |
| Weißer Maus | 11,6 | Rauhfüßiger Habicht | 1,6 |
| | | Huhn | 1,30 |
| | | Taube | 1,25 |

sellii > *Sistrurus catenatus*, *Bothrops jararaca* > *B. alternata* > *Crotalus mit-*
chellii, *Bothrops atrox* > *Crotalus confluentes*, *C. horridus*, *Bothrops jararacussu*,
Echis carinatus > *Crotalus abyssus* > *Bothrops neuwiedii* > *Dendraspis angusti-*
ceps, *Naja flava*, *Crotalus oreganus*, *C. willardi*, *Lachesis muta*.

Außer der neurotoxischen Wirksamkeit hat man in neuerer Zeit die Dosierung
 der sonstigen Wirkungen der Schlangengifte auch eingeführt. Von diesen haben
 bisher die Bestimmungen der gerinnungsfördernden, gerinnungshemmenden,
 hämolytischen, hämorrhagischen und proteolytischen Aktivität einen praktischen
 Wert erlangt.

Die gerinnungsfördernde Fähigkeit eines Schlangengiftes wird meistens an
 oxalathaltigem Warmblüterblut bestimmt und eventuell in gerinnungsfördernden
 Einheiten (gf. E.) ausgedrückt.

Von den verschiedenen Verfahren, die für die Bestimmung der gerinnungs-
 fördernden Fähigkeit angegeben worden sind, möchten wir an dieser Stelle aus-
 führlich nur zwei beschreiben. Das eine, welches CESARI und BOQUET (1) aus-
 gearbeitet haben, ist besonders dann anwendbar, wenn es sich um nicht sehr
 stark koagulierende Schlangengifte handelt. Zur Bestimmung sind die folgenden
 Reagenzien notwendig: 1%ige Natriumcitrat enthaltendes frisches, gut abzen-
 trifugiertes Pferdeplasma (95 ccm Plasma + 5 ccm 20%ige Natriumcitratlösung),
 frisches, normales Pferdeserum, was 1% Natriumcitrat enthält, 1%ige CaCl₂-
 Lösung, schließlich eine, mit physiologischem NaCl bereitete 1%ige Giftlösung.
 Von der letzteren werden Verdünnungen von 1:10 (1⁰/₁₀₀ige Lösung), 1:100
 (0,1⁰/₁₀₀ige Lösung), und von 1:1000 (0,01⁰/₁₀₀₀ige Lösung) bereitet. Der erste
 Schritt besteht darin, daß man in Vorversuchen diejenige Menge des CaCl₂
 bestimmt, welche erforderlich ist, um ein aus 2 ccm Citratplasma, 0,5 ccm
 Citratserum und aus 0,25 ccm physiologischem NaCl bestehendes Gemisch bei
 37° in 2 Stunden zur Gerinnung zu bringen. Nachher gibt man in kleine Reagens-
 gläschen 0,5 ccm Citratserum und von den verschiedenen Giftlösung—Ver-
 dünnungen je 1,2 und 5 Tropfen. Damit das Volumen in jedem Röhrchen das
 gleiche bleibt, fügt man in die entsprechenden Tuben 3 bzw. 4 Tropfen einer
 physiologischen NaCl-Lösung. Am Schluß müssen in jede Epruvette 2 ccm
 Citratplasma und die, im Vorversuch festgestellte CaCl₂-Menge gegeben werden.
 Außerdem wird eine Tube als Blindwert präpariert, in dem bei dieser die 5 Tropfen
 der Giftlösung mit ebensoviel physiologischem NaCl ersetzt werden. Die ver-
 schlossenen Röhrchen werden in ein Thermostat gegeben und das Resultat

in einer halben und in einer Stunde abgelesen. Nach der zweiten Ablesung läßt man die Serie eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur stehen und nach Ablauf dieser Zeit werden die Tuben auf Gerinnung noch einmal durchgeschaut.

Einige, mit Hilfe dieser Methode gewonnenen Resultate sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 4. Gerinnungsfördernde Wirkung verschiedener Schlangengifte.
[Nach CESARI und BOQUET (2).]

| Nr. des Röhrens | Menge des Giftes in mg | <i>Vipera aspis</i> | | <i>Cerastes corn.</i> | | <i>Vipera russ.</i> | | <i>Crot. terr.</i> | | <i>Bothr. atrox.</i> | |
|-----------------|------------------------|---------------------|--------|-----------------------|--------|---------------------|--------|--------------------|--------|----------------------|--------|
| | | 1/2 Std. | 1 Std. | 1/2 Std. | 1 Std. | 1/2 Std. | 1 Std. | 1/2 Std. | 1 Std. | 1/2 Std. | 1 Std. |
| 1 | 0,000005 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0,00001 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | g |
| 3 | 0,000025 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | G |
| 4 | 0,00005 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | G |
| 5 | 0,0001 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | G |
| 6 | 0,00025 | 0 | 0 | 0 | g | 0 | 0 | 0 | 0 | g | G |
| 7 | 0,0005 | 0 | 0 | g | G | 0 | 0 | 0 | 0 | G | G |
| 8 | 0,001 | G | G | g | G | 0 | 0 | 0 | 0 | G | G |
| 9 | 0,0025 | G | G | G | G | 0 | g | 0 | 0 | G | G |
| 10 | 0,005 | G | G | G | G | 0 | g | 0 | 0 | G | G |
| 11 | 0,01 | G | G | G | G | G | G | 0 | 0 | G | G |
| 12 | 0,025 | G | G | G | G | G | G | g | g | G | G |
| 13 | 0,05 | G | G | G | G | G | G | G | G | G | G |
| 14 | 0,1 | G | G | G | G | G | G | G | G | G | G |

Zeichenerklärung: 0 keine Gerinnung, g partielle Gerinnung, G vollständige Gerinnung.

v. KLOBUSITZKY bestimmt die gerinnungsfördernde Fähigkeit an Hand von oxalathaltigem Pferdeblut. Sein Verfahren besteht darin, daß man in eine Reihe von Reagenstuben mit dem gleichen Durchmesser 5 ccm 0,3% iges Natriumoxalat enthaltend:s Pferdeblut und 1 ccm mit physiologischem NaCl bereitete Giftlösung vermischt und die Zeit der vollkommenen Gerinnung mittels einer Stoppuhr für jede Giftkonzentration bestimmt. Die mit diesem Verfahren ermittelte gerinnungsfördernde Wirksamkeit einiger Schlangengifte ist aus der gegenüberstehenden Tabelle ersichtlich.

v. KLOBUSITZKY und KÖNIG (2) haben im Laufe ihrer Untersuchungen den Begriff der gerinnungsfördernden Einheit eingeführt. Sie verstehen darunter diejenige geringste, in Milligramm ausgedrückte Giftmenge, welche in 1 ccm physiologischem NaCl gelöst eben ausreicht, um 5 ccm 0,3% (COONa)₂ enthaltendes Pferdeblut bei 20° in 5 Min. zur Gerinnung zu bringen.

Die gerinnungshemmende Wirkung wird von CESARI und BOQUET nach den gleichen Prinzipien, wie die gerinnungsfördernde bestimmt. Der Unterschied besteht bloß darin, daß man höhere Giftkonzentrationen (2,5 mg je 0,5 ccm Citratplasma) wählt. So konnten die genannten Verfasser z. B. feststellen, daß das Gift von *Naja naja* bis zu einer Mindestkonzentration von 0,01 mg/0,5 ccm gerinnungshemmend wirkt. v. KLOBUSITZKY und KÖNIG haben für solche Untersuchungen frisches normales Pferdeblut gewählt und die Gerinnungszeit mit Stoppuhr festgestellt. Durch diesen Weg konnte — unter anderem — ermittelt werden, daß das Gift von *Bothrops jararaca*, wenn es im Blut in einer Konzentration von 0,4% oder darüber hinaus enthalten ist, die Gerinnung verzögert.

Tabelle 5. Gerinnungsfördernde Wirkung verschiedener Schlangengifte.
 [Nach v. KLOBUSITZKY (1) und v. KLOBUSITZKY und KÖNIG (3).]

| Menge des Giftes in mg | <i>Micrurus corall.</i> | <i>Crotalus t. terr.</i> | <i>Bothrops jararaca</i> | <i>Lachesis muta</i> |
|------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| | Zeit der vollkommenen Gerinnung | | | |
| 10,0 | 0 | 1 Min. 30 Sek. | 0 | 0 |
| 5,0 | 0 | 1 Min. 30 Sek. | 0 | 0 |
| 3,3 | 0 | 1 Min. 45 Sek. | 0 | 0 |
| 2,5 | 0 | 2 Min. 30 Sek. | 0 | 0 |
| 1,25 | 0 | 5 Min. | 0 | 0 |
| 1,0 | 30 Min. | 0 | 2 Min. 20 Sek. | 2 Min. 5 Sek. |
| 0,62 | 0 | 10 Min. 50 Sek. | 0 | 0 |
| 0,5 | 60 Min. | 0 | 3 Min. 55 Sek. | 2 Min. 50 Sek. |
| 0,33 | ung. 4 Std. | 0 | 4 Min. 30 Sek. | 3 Min. |
| 0,31 | 0 | 30 Min. | 0 | 0 |
| 0,25 | in 12 Std. flüssig | 0 | 9 Min. 20 Sek. | 3 Min. 10 Sek. |
| 0,125 | 0 | 0 | 10 Min. 15 Sek. | 4 Min. 20 Sek. |
| 0,062 | 0 | 0 | 13 Min. 20 Sek. | 10 Min. |
| 0,031 | 0 | 0 | 19 Min. 25 Sek. | 24 Min. 30 Sek. |
| 0,016 | 0 | 0 | 56 Min. | 52 Min. |
| 0,008 | 0 | 0 | 60 Min. | 0 |
| 0,004 | 0 | 0 | 300 Min. | 0 |
| 0,002 | 0 | 0 | 400 Min. | 0 |
| 0,001 | 0 | 0 | 675 Min. | 0 |

Bemerkung: 0 wurde nicht untersucht.

Die hämolysierende Fähigkeit, die gewissen Schlangengiften eigen ist, wurde systematisch erstmals von FLEXNER und NOGUCHI im Jahre 1902 untersucht. Seit dieser Zeit ist es bekannt, daß zum Zustandekommen der Hämolysen die Anwesenheit von einer geringen Serummenge notwendig ist. Später konnte KYES nachweisen, daß das Serum diese aktivierende Wirkung durch sein Lecithin ausübt und man dasselbe durch irgendein anderes Lipoid auch ersetzen kann.

 Tabelle 6. Hämolysierende Fähigkeit verschiedener Schlangengifte.
 [Nach CESARI und BOQUET (2).]

| Menge des Giftes in mg | <i>Bitis arietans</i> | <i>Vipera aspis</i> | <i>Cerastes cornutus</i> | <i>Vipera russellii</i> | <i>Crotalus terrificus</i> | <i>Bothrops atrox</i> | <i>Sepedon haemachates</i> | <i>Naja tripudians</i> | <i>Naja flava</i> |
|------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------|-------------------|
| 5 | H | H | H | H | H | H | H | H | H |
| 3,5 | H | H | H | H | H | H | H | H | H |
| 1,5 | H | H | H | H | H | H | H | H | H |
| 0,5 | H | H | H | H | H | H | H | H | H |
| 0,35 | H | H | H | H | H | H | H | H | H |
| 0,15 | 0 | H | H | H | H | H | H | H | H |
| 0,05 | 0 | H | H | H | H | H | H | H | H |
| 0,035 | 0 | H | H | H | H | H | H | H | h |
| 0,015 | 0 | H | H | H | H | H | H | H | 0 |
| 0,005 | 0 | H | H | H | H | h | H | H | 0 |
| 0,0035 | 0 | H | H | h | h | 0 | H | H | 0 |
| 0,0015 | 0 | H | H | 0 | 0 | 0 | H | H | 0 |
| 0,0005 | 0 | H | H | 0 | 0 | 0 | 0 | H | 0 |
| 0,00035 | 0 | h | H | 0 | 0 | 0 | 0 | H | 0 |
| 0,00015 | 0 | 0 | h | 0 | 0 | 0 | 0 | H | 0 |

Zeichenerklärung: 0 keine Hämolysen, h partielle Hämolysen, H vollständige Hämolysen.

Zur Bestimmung der hämolysierenden Wirkung wurden verschiedene Methoden angegeben, die als Testobjekt meistens mit normalem Serum versetzte Erythrocytensuspension verwenden. Ein relativ einfaches und dabei zuverlässiges

Verfahren haben z. B. CESARI und BOQUET angegeben, die als Aktivator 30 Min. auf 56° erwärmtes Serum benützen. Das wesentliche dieser Methode besteht darin, daß man das Gift-Serumgemisch — um die Lecithinwirkung zur Geltung kommen zu lassen — 1 Stunde bei 37° stehen läßt und man erst nachher die roten Blutkörperchen in Form von abgekühlter und 1:20 verdünnter Suspension hinzufügt. Die Ablesung erfolgt nach halbstündigem Stehen bei 0°.

Nach dem Vorhandensein einer *hämorrhagischen Komponente* wird mit Hilfe von Tierversuchen geforscht. Man verfährt gewöhnlich auf die Weise, daß man dem Tier an einer Stelle die Haare entfernt und daselbst verschiedene Verdünnungen des zu prüfenden Giftes intracutan injiziert, schließlich das Resultat 1 Stunde später abliest. Mittels dieser Technik haben z. B. TAYLOR und MALLICK festgestellt, daß die Mindestmenge der Gifte von *Crotalus adamanteus*, *Echis carinatus* und *Vipera, berus* die noch imstande ist capillare Blutungen zu verursachen, 0,01 mg und dieselbe für das Gift der *Vipera russellii* 0,1 mg ist.

Die *proteolytische Fähigkeit* der Schlangengifte wird nach den klassischen Methoden der Enzymologie bestimmt, wobei vorläufig keinerlei Abkommen oder spezielle Vorschriften existieren. Die meisten Versuche wurden an Eieralbumin, Gelatine oder an Fibrin durchgeführt.

b) Bestimmung des Wertes der Schlangengift-Immunsera.

Die Wertbestimmung der Schlangengift-Antitoxine geschieht ausschließlich auf biologischem Weg, und man drückt den Titer durch Angabe, wieviel Milligramm des betreffenden Giftes von 1 ccm, oder von dem Inhalt einer Ampulle Serum neutralisiert wird, aus. Das Fehlen eines internationalen Abkommens, was sich schon bei der Bestimmung der Toxizität der Gifte sehr fühlbar macht, verursacht bei der Bewertung und beim Vergleich der einzelnen Immunsera von verschiedener Herkunft eine, kaum überwindliche Schwierigkeit. Was die Art des Testtieres sowie der Injektion anbelangt, verfährt jedes Institut ungefähr auf die Weise wie bei der Bestimmung der letalen Giftdosen. Die Zeit des Kontaktes, d. h. die Zeit, während der das Serum-Giftgemisch stehen soll, ist auch „individuell“ verschieden. Einige Institute warten eine halbe, andere wiederum 1 Stunde. Diesbezüglich besteht ein prinzipieller Unterschied zwischen den Auffassungen von ARTHUS und BRAZIL. ARTHUS fand nämlich, daß sich die Bindung des Giftes durch das Serum wie eine Ionenreaktion, d. h. augenblicklich vollzieht. Dagegen nimmt BRAZIL an, daß das Serum gewisse Zeit braucht, um das Gift neutralisieren zu können. KRAUS, der sich eingehend mit dem Verlauf des Bindungsprozesses beschäftigte, fand, daß derselbe sowohl momentan als auch langsam erfolgen kann, ausschlaggebend sei dabei die Avidität des Serums. Um eventuelle Fehler zu vermeiden, verfährt man in der Praxis so, daß man die Serum-Giftgemische erst nach einer halbstündigen Kontaktzeit verwendet. Die Aktivität des Standardgiftes wurde bis jetzt auch nicht fixiert, obzwar dieselbe ein sehr bedeutender Faktor ist. Die von den verschiedenen Forschern durchgeführten diesbezüglichen Versuche weisen nämlich darauf hin, daß bei der Feststellung des Titers eines Schlangengiftes nicht nur solche grundlegenden Abweichungen wie Tierart, Injektionsweise, Kontaktzeit, Qualität des Standardgiftes usw., sondern ganz feine, subtile Details der Technik sehr bedeutende Differenzen hervorrufen können. Um das zu zeigen, führen wir die Resultate zweier verschiedener Dosierungsarten der gleichen polyvalenten Bothrops-

Antisera mit ein und demselben *B. jararaca*-Gift an. D'e k.t.D. des Giftes war 0,024 mg je Taube, im Falle intravenöser Einspritzung [v. KLOBUSITZKY (2)].

Nach der ersten, von BRAZIL ausgearbeiteten Technik wurden zu 2 ccm des zu dosierenden Serums wechselnde Mengen einer 0,40%igen Giftlösung und soviel physiologische Kochsalzlösung gegeben, daß das Endvolumen des Gemisches 4 ccm ausmachte. Von den Gemischen wurden nach halbstündigem Stehen bei 37° Tauben 2 ccm intravenös eingespritzt.

Nach dem zweiten Verfahren wurden sowohl das Serum, als auch das Gift in starken Verdünnungen und ohne nachträglichen Zusatz von NaCl-Lösung verwendet, jedoch an der Wartezeit und Injektionsart wurde nichts geändert.

Tabelle 7. Wertbestimmung von polyvalenten Bothrops-Antisera nach der Methode BRAZILS.

| Bezeichnung des Serums | Das Gemisch enthielt | | Verlauf | Bezeichnung des Serums | Das Gemisch enthielt | | Verlauf | | | | |
|------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|-----|-----|----------------|
| | Giftlösung ccm | physiologische NaCl-Lösung ccm | | | Giftlösung ccm | physiologische NaCl-Lösung ccm | | | | | |
| P 601 | 0,7 | 1,3 | Keine Symptome | B Ed | 1,4 | 0,6 | Keine Symptome | | | | |
| | 0,8 | 1,2 | | | 1,6 | 0,4 | | leichte Symptome, erholt sich | | | |
| | 0,9 | 1,1 | | | Tod in 14 Min. | | | | | | |
| P 602 | 0,7 | 1,3 | Keine Symptome | | | | Tod in 2½ Std. | | | | |
| | 0,8 | 1,2 | | | | | | Keine Symptome | 1,8 | 0,2 | Tod in 14 Min. |
| | 0,9 | 1,1 | | | | | | Tod in 25 Min. | 2,0 | 0,0 | |

Laut der Ergebnisse der Tabelle 7 müßte man diesen Sera die folgenden Bindungsvermögen zuschreiben: P 601 = 1,6 mg/ccm; P 602 = 1,6 mg/ccm und B Ed = 3,2 mg/ccm. Aus den Ergebnissen der Tabelle 8 lassen sich wiederum die folgenden Titerwerte berechnen: P 601 = 2,9 mg/ccm; P 602 = 2,9 mg/ccm und und B Ed > 4,55 mg/ccm.

Tabelle 8. Wertbestimmung von polyvalenten Bothrops-Antisera (Giftlösungen und Sera stark verdünnt).

| Bezeichnung des Serums | Das Gemisch enthielt | | Injizierte Menge ccm | Verlauf | |
|------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|----------------|----------------|
| | Giftlösung (0,0040%) ccm | Serum 1:50 verdünnt ccm | | | |
| P 601 | 2,4 | 1,2 | 1,8 | Keine Symptome | |
| | 2,4 | 1,0 | 1,7 | | Keine Symptome |
| | 2,4 | 0,8 | 1,6 | | Tod in 20 Min. |
| P 602 | 2,4 | 1,0 | 1,7 | Keine Symptome | |
| | 2,4 | 0,8 | 1,6 | | Tod in 35 Min. |
| | 2,4 | 0,6 | 1,5 | | Tod in 8 Min. |
| B Ed | 2,4 | 1,0 | 1,7 | Keine Symptome | |
| | 2,4 | 0,8 | 1,6 | | Keine Symptome |
| | 2,4 | 0,6 | 1,5 | | Keine Symptome |

Es würde uns weit über den Rahmen dieses Aufsatzes hinausführen, wollten wir die Wertbestimmungsverfahren der einzelnen Institute besprechen. Wir beschränken uns deshalb auf die kurze Wiedergabe des vorläufigen Berichtes, den IPSEN hinsichtlich der Standardisierung der europäischen Antivipernsera der biologischen Standardkommission des Völkerbundes vorgelegt hat. Diese

Arbeit stützt sich in erster Linie auf die von BANIĆ und LJUBETIĆ ausgearbeitete Titrationsmethode. Die wichtigsten Vorschläge sind: Herstellung von Standard-Giftpräparaten aus den Drüsensekreten der *Vipera aspis* und der *V. ammodytes*, bei den Bindungsversuchen, die mittels dieser Standard-Giftpräparate vorgenommen werden sollten, sollte man sowohl die Gift- als auch die Serummenge variieren, als Testtiere sollte man weiße Mäuse verwenden und die Serum-Giftgemische sollten intravenös und sofort nach dem Vermischen injiziert werden. Die Titration selbst wird derart durchgeführt, daß man zunächst eine Serie von Mäusen mit der gleichen Serummenge, aber mit variierten Giftmengen injiziert (z. B. 0,25 ccm Serum und 0,05, 0,10, 0,15 und 0,20 mg Gift) und auf Grund des erhaltenen Resultates die von geringeren Serumengen theoretisch zu neutralisierenden Giftmengen berechnet. In einem zweiten Versuch injiziert man, in 3—4 Serien, geringere Serumengen mit den proportionell dazugehörigen ungefähren Giftmengen derart, daß jede Serumserie mit 3—4 verschiedenen Giftquantitäten titriert wird¹. Das Endresultat wird an Hand von zwei Serumengen nach dem folgenden Schema berechnet: Nehmen wir an z. B., daß 0,25 ccm Serum gerade 0,145 mg Toxin und 0,15 ccm Serum 0,093 mg Toxin gebunden haben, so wird der Titer

$$\frac{0,145 - 0,093}{0,25 - 0,15} = \frac{0,052}{0,10} = 0,52,$$

d. h. 1 ccm des ausgewerteten Serums hat 0,52 mg Gift neutralisiert.

IV. Natürliche Immunität gegen die Schlangengifte.

Die Frage, ob Tiere, besser gesagt Tierarten existieren, welche den Schlangengiften gegenüber unempfindlich sind, wurde in den verschiedenen Zeiten verschieden beantwortet. Vor allem wurden lange Zeit hindurch die Giftschlangen, wenigstens in bezug auf ihre arteigenen Giftdrüsensekrete als solche betrachtet. FONTANA (1781), DUMÉRIE (1851), GUYON (1861) und VIAND GRAND MURAI (1867—1869) waren diejenigen Forscher, die zur Verbreitung und Festigung dieser sicherlich sehr alten, vom Volke vertretenen Ansicht am meisten beigetragen haben. Dagegen MANGILI (1809), BERNARD (1857), WEIR-MITCHEL (1861) und FAYRER (1874) waren der Meinung, daß selbst die Giftschlangen, wenigstens bis zu einem gewissen Grad, den Schlangengiften, sogar den arteigenen gegenüber empfindlich sind.

Heutzutage würden wir diese Frage — anstatt direkt zu beantworten — zunächst näher präzisieren, indem wir feststellen müßten, ob dieselbe vom toxikologischem oder vom immunologischem Standpunkte aus gestellt ist. Es ist nämlich schwer in bezug auf eine Tierart noch über Giftwirkung zu sprechen dann, wenn die tödliche Dosis der fraglichen Substanz für dieselbe das 500fache deren ausmacht, die für eine andere Art tödlich wirkt (s. Tabelle 3). Vom immunologischem Gesichtspunkte aus schaut die Frage aber ganz anders aus, indem so eine absolute Unempfindlichkeit, wie z. B. die Tiere den Leprabacillen, oder die meisten Tierarten dem Gelbfiebervirus gegenüber aufweisen, nicht existiert. Die genaue Antwort lautet also, daß *eine absolute natürliche Immunität*, d. h. eine, jeder Giftmenge und jeder Verabreichungsform gegenüber bestehende

¹ Die Resultate werden graphisch dargestellt und die dazwischen liegenden Werte interpoliert.

Unempfindlichkeit *nicht angenommen werden kann, jedoch gibt es gewisse Tierarten, die* — entweder an und für sich, oder nur unter bestimmten Lebensverhältnissen — *eine relative Immunität aufweisen.* Die Bezeichnung relative Immunität soll bedeuten, daß sich die Unempfindlichkeit nicht auf beliebig große, sondern nur auf eine Mehrfache der, im allgemeinen für verwandte Arten als tödlich bekannten Mengen bezieht und daß diese Unempfindlichkeit, diese relative Immunität, durch künstliche Immunisierung gesteigert werden kann.

Solche relative Immunität läßt sich nicht nur bei den Giftschlangen, sondern bei allen Schlangen und bei den Kaltblütern im allgemeinen feststellen. Das exakte Maß dieses natürlichen Schutzes kennen wir jedoch nur sehr mangelhaft, da die diesbezüglichen Versuche große Lücken aufweisen.

Unter den Warmblütern sind in Europa der Igel (*Erinaceus europaeus*), in Südamerika der brasilianische Fuchs (*Canis vetulus*) und eine, gleichfalls auch in Brasilien vorkommende Skunksart (Cangambá, *Conepatus chilenis*), schließlich in Indien der Mungo (*Herpestes ichnenmon*) als gewissen Giften gegenüber relativ immun bekannt. Der Igel verträgt z. B. in bezug auf das Gift der *Vipera berus* die 40fache Menge deren, welche für das Meerschweinchen tödlich ist (CALMETTE). Der brasilianische Fuchs ist besonders dem Gift der Bothropsarten, in erster Linie der *Bothrops jararaca*, *B. alternata* und *B. jararacussu* gegenüber widerstandsfähig (KRAUS). Die Cangambá besitzt die gleiche Eigenschaft dem Gift der *Crotalus t. terrificus*, *B. jararaca* und *B. atrox* gegenüber (IGLESIAS). Bei dieser Tierart konnten allerdings Beweise dafür erbracht werden, daß ihre Unempfindlichkeit mit ihrer Ernährungsweise zusammenhängt. Nur diejenigen Exemplare besitzen nämlich diese Eigenschaft, die aus solchen Regionen stammen, wo ihre Hauptnahrung eben in den genannten Giftschlangen besteht. Die k. t. D. des indischen Brillenschlangengiftes (*Naja naja*) für den Mungo ist die 8fache der Kaninchendosis. Es handelt sich also bei diesem Tier um ein sehr einleuchtendes Beispiel der relativen Immunität.

Der Grund der natürlichen Immunität wurde hauptsächlich von PHISALIX untersucht. In bezug auf die Giftschlangen, namentlich auf die Vipernarten, fand er, daß ihr Blut einen thermolabilen Faktor enthält, welcher Laboratoriumstieren eingespritzt, die gleichen Vergiftungssymptome hervorrufen, wie das native Gift. Er nimmt an, daß dieser Faktor, welcher seine Wirksamkeit durch Aufwärmen auf 56° C in 15 Minuten verliert, gleichzeitig die Abwehrkomponente wäre. Eine zufriedenstellende Erklärung dieser gleichzeitigen Gift- und Gegengiftwirkung wurde jedoch bis jetzt nicht gefunden.

Gleichfalls konnten PHISALIX und seine Mitarbeiter nachweisen, daß das Blut von Igel, Aal und Haselmaus einen Faktor enthält, welcher andere Tiere von der Wirkung des Viperngiftes zu schützen vermag. Sie geben z. B. an, daß 1 cm Haselmausblut einem Meerschweinchen von 520 g eingespritzt, dasselbe gegen den Biß von zwei Vipern immun macht. Dieser Schutzfaktor, ebenso wie der oben erwähnte Bestandteil des Vipernblutes, ist thermolabil. Nähere Kenntnisse über diese Schutzkomponente besitzen wir einstweilen nicht.

Es wird in den Ländern wo die Giftschlangenplage allgemein fühlbar ist und wo noch primitive Völker leben oft behauptet, daß auch Menschen existieren, die gegen die Schlangengifte sozusagen unempfindlich sind. Wenn damit eine angeborene relative Immunität gemeint wird, so gehört diese Annahme in das Reich der Volksphantasie. Es ist aber nicht zu leugnen, daß Leute die öfters

zufällig oder absichtlich von Giftschlangen gebissen wurden, nach der Genesung einen gewissen Grad von Immunität erwerben können, welche durch Wiederholung der Bisse oder durch vorsätzliche Einverleibung der Gifte in oberflächlichen Wunden bedeutend erhöht und für längere Zeit anhaltend gemacht werden kann. In dem Volk ist die irrige Ansicht, daß für den Menschen jeder Schlangenbiß unbedingt tödlich verlaufen muß, zu tief verwurzelt, so daß solche künstlichen „Selbstimmunisierungen“ als eine Art von Wunder betrachtet werden.

V. Künstliche Immunität gegen die Schlangengifte.

Die Erkennung von SEWALL, KAUFMANN und CALMETTE, wonach sich Schlangengifte wie Bakterientoxine verhalten, hat den Weg eines künstlichen Immunisierens vorgezeichnet. Den späteren, hauptsächlich praktischen Arbeiten haben die folgenden zwei Grundprinzipien als Richtschnur gedient: 1. Daß die Immunität, die man durch sorgfältige Behandlung mit steigenden Giftdosen erreicht, nur von kurzer Dauer ist, man kann also gegen diese Gifte nicht *vorher* immunisieren, sondern das Immunserum kann nur als Heilmittel zum Neutralisieren des eingedrungenen Giftes dienen. 2. Daß die Schlangengift-Immunsera ein ziemlich hohes Grad von Spezifität besitzen, der therapeutische Zweck läßt sich also nur durch Herstellung von artspezifischen Immunsera erreichen.

Was den Kern der Dinge anbelangt, bestehen keine prinzipiellen Unterschiede zwischen den Immunisierungsmethoden für Schlangengifte oder für Bakterientoxine ebenso wie keine zwischen der Herstellung von konzentrierten Schlangengift-Antisera und von konzentrierten Antibakteriensera bestehen. Vom theoretischen Standpunkt aus existieren also keine speziellen Schwierigkeiten, wohl aber muß man mit gewissen praktischen Schwierigkeiten rechnen, die sich in zwei Gruppen einteilen lassen. Einerseits ist es nämlich nicht leicht Gift für die Immunisierung zu verschaffen, andererseits sind die Pferde, also die Tiere, die man am häufigsten für die Serumgewinnung verwendet, dem Schlangengift gegenüber äußerst empfindlich. Daher muß die Immunisierung mit besonderer Sorgfalt durchgeführt und die Immunsera, da sie fast nie einen für praktische Zwecke genügend hohen Titer erreichen, konzentriert werden.

Die Anschaffung des Ausgangsmaterials in der für die Immunisierung erforderlichen Reinheit und Menge ist nur möglich, wenn das serumerzeugende Institut die Gifte selbst sammelt und konserviert, was nur auf die Weise zu erreichen ist, wenn nämlich das Institut lebende Giftschlangen hält. Da diese Reptilien auf den Feldern oder in den Wäldern leben, besteht die allerwichtigste Aufgabe eines solchen Institutes in der Organisation des Fanges, des Transportes und des Haltens derselben.

Die eingelieferten Tiere werden — je nach ihrer Anzahl und je nach den klimatischen Verhältnissen — entweder im Freien, in sog. Schlangengärten oder Schlangengärten, oder in Terrarien gehalten.

Das Gewinnen des Giftes vollzieht sich durch Zusammenpressen der Drüsen, was im allgemeinen von zwei Personen vorgenommen wird, jedoch kann es von einer geübten Hilfskraft auch ganz gut ausgeführt werden. Eine sehr schonende, jedoch ziemlich zeitraubende, daher in den größeren Instituten undurchführbare Methode der Giftentnahme besteht in der elektrischen Reizung der entsprechenden Drüsen.

Die Menge des extrahierten Giftes richtet sich in erster Linie nach der Art der Schlange. Ein ausgewachsener Buschmeister (*Lachesis muta*) liefert jedesmal ungefähr 3 ccm, eine große tropische Klapperschlange (*Crotalus t. terrificus*) 0,1 ccm, die verbreitetste brasilianische Bothropsart, die *B. jararaca* 0,2 ccm, dagegen liefern die in Brasilien heimischen Micrurusarten (Korallenschlangen), sowie die kleineren europäischen Vipern nicht über einige Hundertstel Kubikzentimeter Sekret.

Die Giftnahme wird in den Instituten zweiwöchentlich einmal gemacht und, falls die Tiere gefüttert werden, wird die Nahrung den Schlangen zwischen zwei Giftnahmen einmal verabreicht.

Die Aufbewahrungsart der ausgepreßten Gifte ist sehr verschieden. Wir kennen mehrere solche Verfahren, welche gute Resultate geben, d. h. die in jeder Beziehung einwandfreie und jahrelang haltbare Substanz liefern. Die einfachste Methode besteht darin, daß man das Drüsensekret zentrifugiert oder durch ein Papier filtriert und nachher bei 37° eintrocknen läßt. Man kann das Trocknen auch im Vakuum über konzentrierte Schwefelsäure oder wasserfreies Phosphorperoxyd durchführen. v. KLOBUSITZKY und KÖNIG (2) dialysieren zunächst das native Gift im Kühlraum bei 3—4° und erst nachher zentrifugieren und trocknen sie es. In vielen Instituten wird das Gift in flüssiger Form aufbewahrt, indem man das zentrifugierte bzw. filtrierte native Gift mit dem gleichen Volumen Glycerin verdünnt. Diese Lösungen müssen in braunen Flaschen unter Lichtausschluß gehalten werden.

Für die Immunisierung der serumspendenden Tiere — im allgemeinen verwendet man Pferde, manchmal auch Esel oder Maultiere — bereitet man entweder native, glycerinhaltige Lösungen oder Anatoxine. Das Injizieren von Lanolin-Gift-Emulsionen mußte wegen den, durch das Lanolin verursachten multiplen und schwer heilenden Abscessen aufgegeben werden. Man kann auch mittels eines kombinierten Verfahrens immunisieren, indem man in der ersten Periode der Immunisierung Anatoxin injiziert und erst nachdem ein bestimmter Grad von Immunität erreicht wurde, auf natives, glyceriniertes Gift übergeht. Als Ausgangsmaterial nimmt man immer hochaktives natives Drüsensekret und man immunisiert die Tiere parallel auch mit Tetanustoxin.

Die Verwendung von nativen Giftlösungen hat den Nachteil, daß das Immunisierungsverfahren etwas lang dauert, besitzt aber den Vorteil, daß man auf diese Weise ein sog. komplettes Serum gewinnt, d. h. das Serum neutralisiert vollkommen und gleichmäßig sämtliche schädlichen Eigenschaften bzw. Prinzipien des nativen Giftes. Mit Hilfe der Anatoxine dauert die Immunisierung viel kürzere Zeit, jedoch bindet das so erhältliche Serum in erster Linie die neurotoxische Substanz, dagegen die übrigen Prinzipien schon in viel geringerem Maße.

Die Immunisierung mittels nativen Giftes vollzieht sich auf die Weise, daß man dem Tier als erste Dosis 0,05 mg Trockensubstanz entsprechende Menge injiziert und dann die verabreichten Mengen stufenweise erhöht. Die zweite Dosis ist 0,1, die dritte 0,15 mg und man fährt weiter so fort und injiziert die Tiere wöchentlich zweimal so lange, bis ein Pferd von 500 kg Körpergewicht eine Einzeldosis von 400—500 mg ohne die geringsten Vergiftungssymptome verträgt, was ungefähr in 6 Monaten erreicht wird. Acht Tage nach der letzten Injektion wird erstmalig Blut entnommen, worauf die letzte Giftdosis wiederholt

und 6 Tage später ein zweitesmal Blut abgezapft wird. Ist das Tier gut bei Kräften, so kann man ihm eine dritte Höchstdosis verabreichen und — wiederum 6 Tage nachher — eine dritte Blutentnahme durchführen. Wie bei den Blutentnahmen im allgemeinen, empfiehlt sich auch hier die Reinjektion der roten Blutkörperchen. Für dieses Verfahren braucht man per Pferd ungefähr 4—6 g trockenes Gift.

Früher wurde in manchen Instituten mit einer Serum-Giftkombination immunisiert, indem man den Tieren entweder einen Tag vor der Verabreichung des Giftes eine gewisse Menge des entsprechenden Antiserum intravenös gegeben hat, oder man bereitete Antiserum-Giftgemische zu und injizierte dieselben subcutan. Bei dieser Methode war es möglich, als erste Dosis 10 mg Gift zu geben. Das Verfahren kürzte zwar die Immunisierungsperiode beträchtlich ab, jedoch war es nicht ganz ohne Gefahr für das Leben der zu immunisierenden Tiere. Aus dem Grund wird diese Methode heute nicht mehr angewendet.

Die Anatoxine werden meistens mit Galle, Solganal oder Formaldehyd bereitet. Für Immunisierungszwecke wird fast ausschließlich das letztere verwendet. Man bereitet sich das Formol-Anatoxin auf die Weise, daß man eine, 1% Formol enthaltende 1%ige wässrige Giftlösung durch eine Bakterienkerze filtriert und die so erhaltene sterile Lösung ungefähr 3 Wochen bei 37° aufbewahrt. Die Immunisierung wird mit diesem Anatoxin derart durchgeführt, daß man davon dem Tier innerhalb von 4—6 Wochen die gleiche Menge wie beim Glyceringift, d. h. 4—6 g subcutan gibt und 6—8 Tage nach der letzten Einspritzung zu der ersten Blutentnahme schreitet. Die Ergebnisse, welche GRASSET und ZOUTENDYK nach Anwendung dieses Verfahrens gesehen haben, sind zufriedenstellend.

CESARI und BOQUET (1) haben Anatoxin aus dem Gift der *Vipera aspis* mittels Natrium-Ricinoleat hergestellt. Die Sera, die durch Immunisierung mit diesem Ricinoleatgift gewonnen wurden, haben den gleich hohen Titer gehabt wie die durch Immunisierung mit nativem Gift gewonnenen. Der Immunisierungsprozeß wird durch die Verwendung von Anatoxin rascher zu Ende geführt, jedoch verlangt er mehr Gift.

In den *Behringwerken* arbeitet man mit einer kombinierten Immunisierungsmethode, die sich folgenderweise wiedergeben läßt: Einer 1%igen Giftlösung fügt man so viel Formaldehyd hinzu, daß seine Konzentration 0,5%ig werde. Nachher filtriert man die Lösung durch eine E.-K.-Platte von SEITZ und bewahrt sie ungefähr 10 Tage im Brutschrank auf¹. Die Entgiftung wird als ausreichend betrachtet, wenn Mäuse die 20fache k.t.D. vertragen. Als erste Dosis wird dem Pferd 10 mg injiziert und die weiteren Impfungen werden an jedem zehnten Tag mit steigenden Mengen so lange vorgenommen, bis eine Einzelgabe von 1—1,2 g erreicht wird. In diesem Stadium der Immunisierung geht man auf natives Gift über, dessen erste Dosis gewöhnlich 0,025 mg ist. Die Immunisierung wird als beendet betrachtet, wenn das Pferd 3 g Gift vertragen kann.

¹ Die im Butantan-Institut gesammelten Erfahrungen zeigten, daß die südamerikanischen Gifte mindestens 30 Tage mit Formaldehyd im Brutschrank stehen müssen, um genügend entgiftet zu werden. Das Gift der dortigen Klapperschlange braucht oft 40 Tage dazu. Scheinbar ist die Resistenz der verschiedenen Giftarten auch dem Formaldehyd gegenüber nicht ganz gleich. Will man das Formaldehyd aus dem Anatoxin aus irgendeinem Grunde entfernen, so geschieht dies am besten durch die Umwandlung des Formaldehyds in Urotropin mittels Harnstoffes.

Nach der letzten Blutentnahme muß man den Pferden eine Pause von 3 Monaten geben, während derselben bekommen sie höchstens 1—3 Giftinjektionen. Nach Ablauf der Ruheperiode kann man die Tiere einem neuen Immunisierungsprozeß unterwerfen, dies gestaltet sich aber diesmal viel einfacher, als es das erstemal war, da man mit größeren Giftmengen anfangen kann (im Falle von nativem Gift gibt man als erste Dosis meistens 30, im Falle von Anatoxin 60—90 mg). Die zweite Immunisierung, selbst wenn dieselbe mit nativem Gift durchgeführt wird, ist innerhalb von 3 Monaten beendet. Es ist nicht selten, daß ein Pferd 6—8, sogar 10 Jahre in diesem Dienst aushält. Gewöhnlich gehen die Immuntiere an Leberatrophie oder Lebercirrhose ein.

Es versteht sich von selbst, daß die zu immunisierenden Tiere sorgsam gepflegt werden müssen. Abgesehen von der genauen Beobachtung der hygienischen Forderungen müssen das Körpergewicht wöchentlich einmal und die Temperatur täglich zweimal kontrolliert werden. Wird Gewichtsabnahme oder Temperatursteigerung bei einem Tier festgestellt, so muß die Immunisierung sofort unterbrochen werden.

Zur Zeit werden in den verschiedenen Instituten ungefähr 20 Serumarten hergestellt, die wichtigsten darunter seien hier einzeln aufgeführt.

Europäische Sera. *ER-Serum* aus dem Pariser Pasteur-Institut, gegen die gewöhnlichen Vipernarten.

Anti-Ammodytes- und *Anti-Bothropssera* aus dem staatlichen Hygienischen Institut zu Zagreb. Ersteres dient gegen das Gift der *Vipera ammodytes*, letzteres gegen das der *Bothrops jararaca*. Das Bothropsserum neutralisiert ziemlich gut auch die Gifte der europäischen Vipernarten.

Anti-Vipernserum aus den Behringwerken, hergestellt gegen die Gifte der am meisten verbreiteten europäischen und mittelmeerländischen Vipernarten.

Anti-Vipernserum aus dem „Istituto Sieroterapico Milanese“, was dem gleichnamigen Behringserum sehr ähnlich ist.

Anti-Atractaspisserum, was gleichfalls in dem „Istituto Sieroterapico Milanese“ hergestellt und in den nordafrikanischen Kolonien Italiens benützt wird.

Afrikanische Sera. *Polyvalentes Bitisserum*, was durch Immunisierung mit den Giften der *Bitis arietans* und *Sepedon haemachates* gewonnen wird.

Anti-Echisserum, was gegen das Gift der *Echis carinatus* verwendet wird. Beide Sera werden in dem Pasteur-Institut zu Algier hergestellt.

Anti-Bitisserum, das gegen das Gift der *Bitis arietans* sowohl in Pasteur-Institut zu Algier, als auch in dem „South African Institute for Medical Research“ (Johannisburg) hergestellt wird.

Polyvalentes Serum, gewonnen durch die Immunisierung mit dem Gift der *Naja flava* und dem der *Bitis arietans*. Dieses Serum wird sowohl von dem oben genannten Institut in Johannesburg als auch von dem Serum and Venom Department in Port Elizabeth in Umlauf gebracht.

Asiatisches Serum. *Polyvalentes indisches Serum*, welches gegen das Gift der *Vipera russelli* bzw. das der *Naja naja* wirksam ist und in dem „Central Research Institute“ (Kasauli) hergestellt wird.

Amerikanische Sera. *Monovalentes Anti-Bothropsserum*, gegen das Gift der häufigsten Bothropsart, der *Bothrops jararaca*.

Polyvalentes Anti-Bothropsserum, gewonnen durch die Immunisierung gegen die Gifte von 5 Bothropsarten (*B. alternata*, *B. atrox*, *B. jararaca*, *B. jararacussu* und *B. newwedii*).

Anti-Crotalusserum gegen das Gift der südamerikanischen Klapperschlange, der *Crotalus t. terrificus*.

Antiophidisches Serum, das sowohl die Gifte der Bothropsarten, als auch das Gift der Klapperschlange neutralisiert. Diese Sera werden in dem staatlichen Butantan-Institut

(São Paulo, Brasilien) und in dem privaten Vital Brazil-Institut (Niteroi, Staat Rio de Janeiro, Brasilien) hergestellt.

Antiophidisches Serum von Argentinien, gewonnen durch die Immunisierung mit dem Gift der *Bothrops alternata* und dem der *Crotalus t. terrificus*, hergestellt in dem staatlichen bakteriologischen Institut zu Buenos Aires.

Polyvalentes Anti-Crotalusserum, das gegen die Gifte der verschiedenen Arten von Klapperschlangen die in Zentralamerika und in den Südstaaten der Union verbreitet sind, wirksam ist. Solches Serum stellt man in zwei Instituten her, und zwar in dem biologischen Institut von Mexiko und in dem Mulford Biological Laborat. in Glenolden (Pa, USA.).

Die Immunsera können nur die in den Organismus eingedrungenen Gifte neutralisieren, als Prophylaktikum haben sie praktisch gar keinen Wert, da die durch dieselben hervorgerufene Immunität in 15—20 Tagen fast völlig verschwindet. In den letzten Jahren wurde in verschiedenen Instituten, hauptsächlich in dem South African Inst. for Med. Research versucht, durch wiederholte Anatoxineinspritzungen eine lang dauernde Immunität zu erzielen, d. h. die Schlangengiftgefahr präventiv zu bekämpfen. Die diesbezüglichen Arbeiten sind noch nicht so weit fortgeschritten, daß man sich über dieselben ein endgültiges Urteil bilden könnte. Aus Tierversuchen läßt sich darauf schließen, daß der Weg gangbar ist. AKATSUKA hat z. B. durch Anatoxinbehandlung einen hohen Grad von Immunität erreicht. Der Grad, sowie die Dauer der Immunität nehmen mit der Wiederholung der Anatoxineinverleibungen zu. Von den so behandelten Tieren dieses Verfassers waren innerhalb von 30 Tagen — nach der letzten Injektion geprüft — 100%, zwischen den 31. und 70. Tagen 77% immun.

VI. Bindung der Neurotoxine durch homologe und heterologe Antisera.

In Ermangelung von Flockungsreaktionen sind wir bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Schlangengift-Antiserum auf Tierversuche angewiesen, wobei man das Bindungsvermögen meistens in Milligramm Gift, was von 1 ccm neutralisiert wird, ausdrückt. Es wäre eigentlich richtiger, statt das Gewicht des Giftes die Anzahl der k. t. D. anzugeben, da sich daraus die Wirksamkeit besser beurteilen läßt. Scheinbar wird nur aus Rücksicht darauf, daß für die Laien das Gewicht mehr besagt als die k. t. D., an der Gewichtsausdrucksweise festgehalten.

Da man das Bindungsvermögen der Sera über ein bestimmtes Maß hinaus nicht steigern kann, gilt für die homologen Sera die allgemeine Regel, daß sie um so mehr k. t. D. neutralisieren, desto wirksamer das entsprechende Gift ist. Von einem guten südamerikanischen monovalenten *Crotalus*-Antiserum wird verlangt, daß es je Kubikzentimeter 0,9 mg Gift binden soll. Da für die Dosierung Tauben verwendet werden und die k. t. D. dieses Giftes ung. 0,001 mg ist, so besitzt 1 ccm des erwähnten Serums ein Bindungsvermögen von 900 k. t. D. Ein monovalentes *Bothrops*-Antiserum neutralisiert gewöhnlich 3 mg Schararakagift. Die k. t. D. dieses Giftes ist bestenfalls 0,02 mg/Taube, also das Bindungsvermögen des Serum ist 150 k. t. D. je Kubikzentimeter. Wir hatten öfters die Gelegenheit gehabt mit nordamerikanischem polyvalenten Anti-*Crotalus*-serum zu arbeiten. Dieses Serum wird an Hand des Giftes von *Crotalus atrox* dosiert, und unser Serum neutralisierte je ccm 2,7 mg. Da die k. t. D. des erwähnten Giftes 0,14 mg/Taube ist, so ist die Wirksamkeit dieses Serums

bloß 19,3 k.t.D. je Kubikzentimeter. Und man könnte so weiterfahren und sämtliche anderen Sera untersuchen, das Resultat würde immer dasselbe bleiben. Desto weniger wirksam das Gift ist, um so größer ist das Bindungsvermögen des entsprechenden Serums je Gewicht und um so geringer je k.t.D. berechnet.

So lange die Chemie der Toxine und der entsprechenden Gegentoxine nicht aufgeklärt ist, können wir uns über den Grund dieser Tatsachen nur Theorien bilden. Man kann zur Erklärung der geschilderten Phänomene annehmen, daß sowohl das Toxin als auch der Immunkörper solche chemischen Substanzen sind, die aus Kernen von ungefähr gleich großen Molekülen bestehen und die Wirksamkeit des Toxins, bzw. das Bindungsvermögen des Antitoxins von der Anzahl der an den Kernen gebundenen aktiven Seitenketten oder aktiven Gruppen abhängt. Im Sinne der EHRLICH'schen Seitenkettentheorie der Immunität muß der Immunkörper ebensoviel bindungsfähige Gruppen haben, wie die Giftsubstanz toxische Seitenketten besitzt, demzufolge muß die Immuns substanz eines starken Giftes, je Gewichtseinheit, mehr k.t.D. neutralisieren können als diejenige eines schwachen Giftes.

Die Bindungsverhältnisse bleiben jedoch nur so lange relativ einfach und klar, als es sich um homologe Sera handelt. Versucht man ein Gift mit einem Immuserum zu neutralisieren, was durch die Einverleibung eines anderen Giftes erzeugt wurde, ändert sich das Bild sofort, und man gelangt zu Resultaten, die sich zwar einwandfrei registrieren, aber nicht theoretisch erklären lassen.

CALMETTE vertrat die Ansicht, daß die in den Giften der verschiedenen Schlangenarten vorkommenden neurotoxischen Substanzen identisch sind und erklärte die Tatsache, wonach sich die Schlangengift-Antisera mehr oder minder spezifisch verhalten durch die Annahme, daß die gefundene Spezifität nur eine scheinbare ist und nicht von den Neurotoxinen, sondern von im Giftkomplex vorkommenden übrigen wirksamen Substanzen verursacht wird. In erster Linie machte er für die Unspezifität die Hämorrhagie verantwortlich.

Bevor wir auf die Einzelheiten der Bindungsverhältnisse übergehen, ist es erforderlich auf die zwei Hauptfehlerquellen hinzuweisen, welche bei der Beurteilung der immunologischen Versuchsergebnisse bestehen und so häufig zu irrigen Schlußfolgerungen geführt haben.

Die erste und wohl häufigste Fehlerquelle entsteht bei den Vergleichen von Resultaten, welche entweder mit verschiedenen Giften oder Sera, bzw. in verschiedenen Instituten gewonnen wurden, und dieselbe ist — wie darauf an anderer Stelle schon hingewiesen wurde — auf das Fehlen eines internationalen Abkommens in bezug auf Bewertung der hier in Frage kommenden Substanzen zurückzuführen.

Die andere, gleichfalls sehr häufige Fehlerquelle besteht darin, daß für die Bindungsversuche Gifte mit verminderter Wirksamkeit genommen werden. Bei der Beurteilung der Bindungsverhältnisse — wie wir es oben unterstrichen haben — ist die absolute Menge des gebundenen Giftes weniger von Bedeutung als die Anzahl von k.t.D. Besonders bei der Prüfung der Neutralisationsverhältnisse von heterologen Antisera muß dieser Tatsache Rechnung getragen werden, da man sonst zu ganz falschen Schlußfolgerungen kommt. Der Bindung ganz geringer Anzahl von k.t.D. kann man überhaupt keine Wert beimessen, da wie es neuerdings von SERGENT gezeigt wurde, sogar das destillierte Wasser

imstande ist, weiße Mäuse gegen eine k. t. D. von *Cerastes cornutus*-Gift mit einer Sicherheit von 16,5% zu schützen.

Aus diesen Gründen betrachten wir als echte Neutralisierung nur diejenigen Fälle, in denen 1 ccm des fraglichen Serums das Versuchstier mindestens gegen drei k. t. D. entsprechende Giftmengen zu schützen vermochte.

Eine der ältesten Arbeiten, die man gegen die CALMETTESCHE Theorie auslegen kann, stammt von BRAZIL, der das Bindungsvermögen von mono- bzw. polyvalenten *Bothrops*-Antisera und von südamerikanischem Klapperschlangen-Antiserum in bezug auf Korallenschlangengifte (*Micrurus corallinus* und *M. frontalis*) untersuchte. Er konnte gar keine Neutralisation feststellen. Zu den gleichen Resultaten kamen viel später KÖNIG und v. KLOBUSITZKY (3), die das System Korallen-Antiserum und *Bothropotoxin* untersucht haben.

VELLARD teilt hinsichtlich der Bindung südamerikanischer Gifte durch *Vipera aspis*- und *Trimeresurus flavoviridis*-Antiserum bzw. der der Gifte von *V. aspis* und *T. flavoviridis* durch südamerikanische Schlangengift-Antisera die folgenden Ergebnisse mit: Das *Crotalus*-Antiserum hat das Gift von *Bothrops atrox* nicht neutralisiert, ebensowenig konnte das *Trimeresurus*-Antiserum die Gifte von *Bothrops atrox* und *V. aspis* neutralisieren, schließlich ist die Bindung in den Systemen Vipern-Antiserum-, *B. atrox*- bzw. *T. flavoviridis*-Gift auch ausgeblieben. Ähnliche Erfahrungen haben KELLAWAY und WILLIAMS an Tauben, die mit den Giften von *Notechis scutatus* bzw. von *Denisonia superba* immunisiert waren, gemacht, indem die Tiere gegen die Gifte von *Acanthopis antarcticus*, *Demansia psammophis* oder von *Pseudechis porphyriacus* praktisch, teilweise sogar vollkommen ungeschützt blieben. ESSEX beschreibt einen Fall, in dem ein Hund, welcher gegenüber dem Gift von *Crotalus horridus* hochgradig immun war, dem Gift von *Agkistrodon piscivorus* gegenüber gar keine Immunität besaß.

Eine strenge Spezifität in der Antikörperbildung kann sogar bei Giften zoologisch einander sehr nahestehender Schlangen vorkommen. GRASSET hat z. B. gefunden, daß ein Antiserum, das durch Immunisierung mit den Giften von *Bitis arietans* und von *Naja flava* gewonnen wurde, gegenüber dem Gift der *B. gabonica* gar kein Bindungsvermögen besaß. Gleichfalls sind sehr interessant diejenigen Versuchsergebnisse von CESARI und BOQUET (2, 4), welche sie mit zwei, durch Immunisierung mit den Giften von *B. arietans* und *Sepedon haemachates* gewonnenen Sera erzielt haben. Das Bindungsvermögen dieser Sera wurde nämlich an Giften von Viperiden (*Bitis arietans*, *Vipera aspis*, *V. lebetina*, *V. russellii*, *Vipera lebetina*, *Cerastes cornutus*), von Crotaliden (*Crotalus t. terrificus*, *Bothrops atrox*) und von Colubriden (*Sepedon haemachates*, *Naja naja*, *N. flava*) geprüft. Beide verhalten sich zwar — mit Ausnahme des Giftes von *Vipera lebetina* — sämtlichen unspezifischen Giften gegenüber praktisch unwirksam, doch wies das dem Bitisgift gegenüber wirksamere Serum den Giften der Colubriden gegenüber ein geringeres Bindungsvermögen auf als das andere, welches dem Bitisgift gegenüber ungefähr 100% unwirksamer war. Die Versuche in denen die Neutralisation des Giftes der Levanteotter durch *Naja naja*-Antiserum untersucht wurde, lieferten positive Resultate [CESARI und BOQUET (3)].

TAYLOR und MALLICK (1) haben gefunden, daß weder das *Bitis arietans*- noch das *Vipera russellii*-Antiserum imstande ist, die Gifte von *Echis carinatus*

zu neutralisieren. In einer späteren Veröffentlichung (2) beschreiben die gleichen Autoren, daß die Neurotoxine von *Crotalus adamanteus* oder von *Agkistrodon piscivorus* weder durch *Echis carinatus*- noch durch *Vipera russellii*-Antiserum gebunden werden.

Gleichfalls negative Resultate lieferten diejenigen Versuche von GRASSET, in denen er das Gift von *Naja flava* durch südamerikanisches polyvalentes Antiserum neutralisieren wollte.

Tabelle 9.

| Serum, gewonnen durch Immunisierung mit dem (den) Gift (Giften) von | Bindungsvermögen gegenüber dem nativen Gift von | Serum, gewonnen durch Immunisierung mit dem (den) Gift (Giften) von | Bindungsvermögen gegenüber dem nativen Gift von |
|---|---|--|--|
| <i>Bothrops jararaca</i> | <i>Micurus corallinus</i> — <i>M. frontalis</i> — | <i>Bitis arietans</i> und <i>Sepedon</i> <i>haemachates</i> | <i>Cerastes cornutus</i> — <i>Crotalus t. terrificus</i> — <i>Bothrops atrox</i> — <i>Naja naja</i> — <i>Naja flava</i> — |
| Verschiedenen Bothropsarten | <i>Micurus corallinus</i> — <i>M. frontalis</i> — | <i>Naja naja</i> | <i>Vipera lebetina</i> + <i>Bitis gabonica</i> — |
| <i>Crotalus t. terrificus</i> | <i>Bothrops russellii</i> — <i>B. jararaca</i> + | <i>Naja flava</i> und <i>Bitis arietans</i> | <i>Bothrops atrox</i> — <i>B. alternata</i> (Argentinien) — <i>B. alternata</i> (Brasilien) + <i>B. jararacussu</i> — |
| <i>Crotalus horridus</i> | <i>Agkistrodon piscivorus</i> — | <i>Vipera aspis</i> | <i>Bothrops atrox</i> — <i>Trimeresurus flavoviridis</i> — |
| Verschiedenen mittel- und südamerikani- schen Crotalusarten | <i>Bothrops atrox</i> — <i>B. alternata</i> (Argentinien) — <i>B. alternata</i> (Brasilien) + <i>B. jararacussu</i> — | <i>Vipera russellii</i> und <i>Naja naja</i> | <i>Bothrops atrox</i> — <i>B. alternata</i> (Argentinien) + <i>B. alternata</i> (Brasilien) + <i>B. jararacussu</i> + <i>Vipera mesocoronis</i> — <i>V. berus</i> + |
| Verschiedenen mittel- amerikanischen Crotalusarten | <i>Bothrops atrox</i> — <i>B. alternata</i> (Argentinien) — <i>B. alternata</i> (Brasilien) — <i>B. jararacussu</i> — | <i>Vipera ammodytes</i> | <i>Vipera mesocoronis</i> + <i>V. ammodytes</i> + <i>Vipera berus</i> + <i>V. ammodytes</i> + |
| Verschiedenen Bo- thropsarten und <i>Crotalus t. terrificus</i> | <i>Naja flava</i> — | <i>Vipera mesocoronis</i> | <i>Vipera berus</i> + <i>V. ammodytes</i> + |
| <i>Trimeresurus flavovi- ridis</i> | <i>Bothrops atrox</i> — <i>Vipera aspis</i> — | <i>Bothrops erythromelas</i> | <i>Bothrops atrox</i> — <i>B. newiedii</i> — |
| <i>Notechis scutatus</i> und <i>Denisonia superba</i> | <i>Vipera aspis</i> — <i>Cerastes cornutus</i> — <i>Vipera russellii</i> — <i>Crotalus t. terrificus</i> — <i>Bothrops atrox</i> — <i>Naja naja</i> — <i>N. flava</i> — | <i>Bothrops jararaca</i> <i>Bothrops alternata</i> <i>Vipera russellii</i> | <i>Bothrops erythromelas</i> + <i>Bothrops erythromelas</i> + <i>Echis carinatus</i> — <i>Crotalus adamanteus</i> — <i>Agkistrodon piscivorus</i> — |
| <i>Echis carinatus</i> | <i>Crotalus adamanteus</i> — <i>Agkistrodon piscivorus</i> — | <i>Naja nigricollis</i> <i>N. haie</i> | <i>Atractaspis microlepidota</i> + <i>Atractaspis microlepidota</i> — <i>Atractaspis microlepidota</i> — <i>Atractaspis microlepidota</i> + |
| <i>Bitis arietans</i> | <i>Echis carinatus</i> — <i>Bothrops atrox</i> — <i>B. alternata</i> (Argentinien) — <i>B. alternata</i> (Brasilien) + <i>B. jararacussu</i> — | Verschiedenen Vipernarten | <i>Atractaspis microlepidota</i> + |
| <i>Bitis arietans</i> und <i>Sepedon</i> <i>haemachates</i> | <i>Vipera aspis</i> — <i>V. lebetina</i> + <i>V. russellii</i> — | <i>Vipera ammodytes</i> | <i>Atractaspis microlepidota</i> + |

Eigene Versuche (2), in denen das Bindungsvermögen nordamerikanischer, mexikanischer, indischer und südafrikanischer Antisera in bezug auf die Gifte verschiedener Bothropsarten geprüft wurden, haben zu den folgenden Resultaten geführt: Das nordamerikanische polyvalente Crotalus-Antiserum sowie das polyvalente und monovalente südafrikanische Antiserum waren nur dem Gift der brasilianischen *Bothrops alternata* gegenüber wirksam, dagegen das indische Antiserum neutralisierte sowohl dieses Gift als auch die Gifte der argentinischen *B. alternata* und der brasilianischen *B. jararacussu*. Dagegen keines von den geprüften Antisera konnte das Gift von *B. atrox* binden. Recht interessant

sind diejenigen Erfahrungen von VELLARD (2), die er über das Gift von *Bothrops erythromelas* und das entsprechende Antiserum veröffentlicht hat. Dieses Gift wurde nämlich sowohl durch das *B. jararaca*, als auch durch das *B. alternata*-Antiserum nur sehr schwach neutralisiert, und wiederum erwies sich das *B. erythromelas*-Antiserum den Giften von *B. atrox* und *B. newwiedii* gegenüber vollkommen unwirksam. Diese Versuchsergebnisse führen deutlich vor Augen, daß die zoologische Verwandtschaft nicht gleichzeitig immunologische Ähnlichkeit bedeuten muß.

Die Bindung des Giftes einer Atractaspisart (*A. microlepidota*) wurde von PEPÉU untersucht, der feststellen konnte, daß die monovalenten Sera, welche durch Immunisierung mit den Giften von *Naja nigricollis*, *N. haje*, oder *Echis carinatus* gewonnen worden sind, das besagte Toxin nicht neutralisieren, dagegen wird es von dem europäischen polyvalenten Antiserum bzw. vom *Vipera ammodytes*-Antiserum ziemlich leicht gebunden.

Hinsichtlich der Bindung der europäischen Schlangengifte durch europäische Antisera sind, außer den Arbeiten aus den Behringwerken, in erster Linie die Veröffentlichungen von OTTO (1, 2), sowie die Arbeit von LAZAREVIĆ und BANIĆ erwähnenswert. Die wichtigsten Ergebnisse letztgenannter Autoren lassen sich darin zusammenfassen, daß währenddem das *Vipera ammodytes*-Antiserum das Gift von *V. mesocoronis* nicht neutralisiert, die Berus- und Mesocoronis-Antisera nicht nur die entsprechenden Gifte gegenseitig, sondern auch das Gift von *V. ammodytes* binden.

Über die bisher angeführten Versuchsergebnisse gibt die vorstehende Tabelle 9 eine kurze Übersicht, wobei zu bemerken ist, daß das negative Vorzeichen das Fehlen des Neutralisationsvermögens bedeutet.

Tabelle 10. Die Anzahl von k.t.D., welche von 0,1 cem Antiserum neutralisiert wird.

| Gift | Antiserum | | | | | | |
|---------------------------------------|-----------|-----------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|
| | ER | Vipern, Wien | Schara- raka, Behring | Antio- phied. B. Aires | Puffotter, Behring | Ammo- dytes, Behring | Crotalus, N. Amerika |
| <i>Bothrops newwiedii</i> | 1 | 7,5 | 7,5 | 4 | 2 | 0 | 0 |
| <i>B. cotiara</i> | — | 1,4 | 1 | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| <i>B. atrox</i> | 3 | 12 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>B. jararaca</i> | 3 | 6 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>B. jararacussu</i> | 2,6 | 40 | 40 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Crotalus t. terrif.</i> | — | 12 | — | 9 | — | 0 | 0 |
| <i>C. adamanteus</i> | 1 | 1,4 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| <i>C. atrox.</i> | 1,2 | 2 | 1,2 | 0 | 1,2 | 2 | 1,2 |
| <i>C. ruber.</i> | — | 1 | 1 | 0 | 0 | — | — |
| <i>C. horridus</i> | — | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1,8 |
| <i>Notechis scutatus.</i> | — | 0 | — | 0 | — | — | — |
| <i>Merremia haemachates</i> | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Bungarus fasciatus</i> | 0,6 | 0,4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Naja flava</i> | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>N. melanoleuca</i> | — | 0 | — | 0 | — | — | — |
| <i>Vipera russellii</i> | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Bitis arietans</i> | — | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>B. gabonica</i> | — | 2 | 1,2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Cerastes cornutus</i> | 1 | — | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Agkistrodon pisciv.</i> | 1 | 1,2 | — | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Bothrops alternata</i> | 0,7 | 8 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Bemerkung: 0 wurde nicht untersucht.

Tabelle 11. Die Mengen von Antisera, die 2 k.t.D. neutralisieren.

| Gift | Antiserum | | | | | | | | | |
|-----------------------------|------------------|-------------------|--------------|------|---------------------------|--------------------|-----------------------|----------------|----------------|-----------|
| | Bothrops, Zagreb | Ammodytes, Zagreb | Vipern, Wien | ER | Polyv. Bothrops, S. Paulo | Crotalus, S. Paulo | Antio-phied. S. Paulo | Port-Elizabeth | Polyv. S.-Afr. | Indisches |
| <i>Naja haie</i> | — | — | — | — | — | — | — | 0,1 | 0,005 | — |
| <i>N. flava</i> | — | — | — | — | — | — | — | 0,2 | 0,01 | — |
| <i>Merremia haemachates</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| <i>Dendraspis angust.</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| <i>Bothrops jararaca</i> | 0,01 | 0,2 | 0,025 | 0,2 | 0,005 | 0,1 | 0,025 | — | — | — |
| <i>B. alternata</i> | 0,1 | — | 0,05 | 0,2 | 0,01 | 0,4 | 0,1 | — | — | — |
| <i>B. cotiara</i> | 0,025 | — | 0,01 | 0,1 | 0,0075 | 0,2 | 0,025 | — | — | — |
| <i>B. jararacussu</i> | — | — | 0,05 | 0,05 | 0,01 | 0,1 | 0,05 | — | — | — |
| <i>B. newwedii</i> | 0,05 | — | 0,025 | — | 0,05 | 0,1 | — | — | — | — |
| <i>Crotalus atrox</i> | 0,2 | — | — | — | 0,2 | — | — | — | — | — |
| <i>C. t. terrificus</i> | — | — | 0,4 ± | — | 0,05 | 0,01 | — | — | — | — |
| <i>Vipera ammodytes</i> | 0,4 | 0,075 | 0,1 | — | 0,05 | — | — | — | — | — |
| <i>Bitis arietans</i> | 0,025 | — | 0,1 | 0,05 | 0,025 | — | 0,05 | 0,0025 | 0,0025 | — |
| <i>Cerastes cornutus</i> | 0,05 | 0,3 | 0,05 | 0,2 | 0,025 | — | — | — | — | 0,1 |
| <i>C. vipera</i> | — | — | — | — | — | — | 0,4 | — | — | — |
| <i>Echis carinatus</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| <i>Vipera berus bosn.</i> | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,2 | — | 0,3 | — | — | — | — |
| <i>V. berus berus</i> | 0,1 | 0,05 | 0,02 | 0,1 | 0,1 | — | — | — | — | — |

Tabelle 12. Antiserummengen (in ccm) von Behringwerken, die 2 k.t.D. neutralisieren.

| Gift | Antiserum | | | | | |
|-----------------------------|-----------|-------|-----------|------------|------------------|-------------------------|
| | Ammodytes | Kobra | Puffotter | Schararaka | Crot. t. terrif. | Bac. oedematiens (Novy) |
| <i>Naja haie</i> | — | 0,1 | — | — | — | — |
| <i>N. flava</i> | — | 0,2 | — | — | — | — |
| <i>Merremia haemachates</i> | — | 0,1 | — | — | — | — |
| <i>Dendraspis angust.</i> | — | — | — | — | — | — |
| <i>Bothrops jararaca</i> | 0,2 | — | 0,05 | 0,005 | — | — |
| <i>B. alternata</i> | 0,2 | — | — | 0,05 | — | — |
| <i>B. cotiara</i> | 0,01 | — | — | 0,1 | — | 0,05 |
| <i>B. jararacussu</i> | — | — | — | 0,015 | — | — |
| <i>B. newwedii</i> | 0,2 | 0,05 | 0,1 | — | — | — |
| <i>Crotalus atrox</i> | — | 0,2 | — | — | — | — |
| <i>C. t. terrificus</i> | — | — | — | — | 0,1 ? | — |
| <i>Vipera ammodytes</i> | 0,05 | — | — | — | — | — |
| <i>Bitis arietans</i> | 0,05 | 0,025 | 0,005 | 0,01 | — | — |
| <i>Cerastes cornutus</i> | 0,2 | 0,4 ? | — | — | — | — |
| <i>C. vipera</i> | 0,1 | — | — | — | — | — |
| <i>Echis carinatus</i> | — | — | — | — | — | — |
| <i>Vipera berus bosn.</i> | 0,05 | 0,05 | — | — | — | — |
| <i>V. berus berus</i> | 0,025 | 0,1 | — | 0,2 | — | — |

Die Ergebnisse der zahlreichen Untersuchungen, die in den Behringwerken durchgeführt und von SCHLOSSBERGER, BIELING und DEMNITZ in einer Sonderveröffentlichung mitgeteilt wurden, zeichnen sich nicht nur durch ihre Mannigfaltigkeit aus, sondern sie haben den Vorteil einer einheitlichen Methode. Aus den Gründen haben wir vorgezogen, diese Daten in die obige Zusammenstellung nicht einzuschließen, sondern dieselben in den drei selbständigen Tabellen 10, 11 und 12 wiederzugeben.

Aus den Daten der mitgeteilten Tabellen lassen sich zwei Schlußfolgerungen ziehen und zwar 1. daß die meisten Sera in bezug auf die *Neurotoxine* eine ausgesprochene spezifische Wirkung ausüben; 2., daß wenn eine unspezifische Bindung vorhanden ist, so ist sie von der zoologischen Verwandtschaft der für die Serumgewinnung und für die Neutralisationsreaktion verwendeten Schlangenarten unabhängig.

Tabelle 13. Die Neutralisierung von Giften einiger Vipernarten von verschiedenen Fundorten.

| Fundort | Antisera und die Anzahl von k. t. D. welche von 0,1 ccm derselben neutralisiert wird | | | | | | |
|--|--|----------------|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|
| | ER | Vipern Wien | Schara- raka Behring | Antioph. B. Aires | Puffotter Behring | Ammo- dytes, Behring | Crotalus, N. Amer. |
| <i>a) Vipera ammodytes ammodytes</i> | | | | | | | |
| Bezirk Ljubljana | 2 | 2 | 1,2 | 2 | 1,6 | 0 | 0 |
| Zagreb | 1,4 | — | — | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Zara | 3 | 0 | — | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Velebit | 4 | 2 | 1,4 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Peceneska (Rumänien) | 3 | 3 | 3 | 0 | 1,8 | 3 | 0 |
| Markovo (Bulgarien) | 1 | 1 | — | — | — | 0 | 0 |
| ? (Rumänien) | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Konstantinopel | 4 | 1,8 | — | 0 | 1 | 2,8 | 0 |
| <i>b) Vipera berus berus.</i> | | | | | | | |
| Bad Orb (Rhön) | 1 | — | 2 | 1 | — | 0 | 0 |
| Osterssen b. Seeshaupt | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Selb (Oberfranken) | 3 | 2 | 1,2 | 2 | — | 0 | 0 |
| Buchau a. Federsee | 3 | 2 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| Ascholding b. München | 2,2 | 1,2 | 1,8 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| Kassa (Ungarn) | 3,8 | 2,2 | 2,2 | 1,8 | 1,2 | 0 | 0 |
| New Forest, Hampshire | 2 | 1,6 | 1,4 | 2,4 | 0 | 0 | 0 |
| New Forest, Hampshire | 2 | 1 | — | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Insel Wight | 7 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Kopenhagen | 1,8 | 1 | 1 | 1,8 | — | 0 | 0 |
| Hangö (Finnland) | 1,8 | 2 | — | 1,4 | — | 0 | 0 |
| Greifswald | 3 | 1,2 | 0,8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ? (Mecklenburg) | 2 | 2 | 1 | 1,4 | — | 0 | 0 |
| Westergellersee (Kreis Lüneburg/Land) | 2,4 | 1 | 0,8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Berlin-Spandau | 6 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| Berlin-Spandau | 1,8 | 1,4 | — | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>c) Vipera berus bosniensis</i> | | | | | | | |
| Zagreb | — | 1,2 | 1 | 0 | — | 0 | 1 |
| Zagreb | — | 1,4 | 0 | 2 | — | 0 | 0 |
| Bebrina | 0,5 | 1 | — | 0 | — | 3 | 0 |
| <i>d) Vipera ammodytes aspis</i> | | | | | | | |
| Genf | 4 | 1 | 0,8 | 1 | — | 4,2 | 0 |
| Neapel | 2 | 1,2 | 1 | 0 | — | 3 | 0 |
| <i>e) Vipera lebetina lebetina</i> | | | | | | | |
| Zypern | 4 | 2 | 2,4 | 0 | 1,4 | 2 | 0 |
| Milos | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 |

Bemerkung: 0 wurde nicht untersucht.

Die Spezifität kann manchmal überaus groß sein, wie z. B. in dem Falle der nordamerikanischen *Crotalus*-, der monovalenten *Bitis*-, sowie der kombinierten *Bitis*- und *Naja flava*-Antisera, welche das Gift der brasilianischen *Bothrops*

alternata neutralisierten, dagegen das der gleichen argentinischen Art nicht. Hier handelt es sich um die Gifte von zwei Schlangen, die — zoologisch betrachtet — höchstens Varietäten der gleichen Art sein können. Dieser Befund v. KLOBUSITZKYs ist denjenigen von SCHLOSSBERGER, BIELING und DEMNITZ über die Neutralisation der Gifte von gleichartigen europäischen Vipern verschiedener Fundorte sehr ähnlich. Aus den nachstehend wiedergegebenen Versuchen dieser Verfasser geht hervor, daß die Gifte der gleichen Arten von den gleichen Sera in der Mehrzahl der Fälle zwar praktisch gleichmäßig neutralisiert werden, ausnahmsweise können jedoch relativ große individuelle Schwankungen vorkommen. Solche Abweichungen sieht man z. B. bei dem Gift eines, in Zagreb gefundenen *Vipera ammodytes ammodytes* Exemplars, bei den gleichen Arten von Zara, von Markovo und von Konstantinopel, bei den Giften von 6 *Vipera berus berus* Exemplaren usw.

Auf die Unabhängigkeit der Bindungsverhältnisse von der zoologischen Stellung weisen die folgenden, in der Tabelle 9 zusammengefaßten Versuchsergebnisse hin: Das indische polyvalente Antiserum, welches durch Immunisierung mit den Giften von *Vipera russellii*, also einer der *Subfamilia Viperinae* und von *Naja naja*, also einer der *Subfamilia Elapinae* angehörigen Schlange gewonnen wird, neutralisiert die Gifte einiger Bothrosarten, d. h. solcher Schlangen die zur *Subfamilia Lachesinae* gezählt werden. Weiter war eine Bindung des Giftes von *Bothrops alternata* (*Lachesinae*) durch das Bitis-Antiserum (*Viperinae*) zu beobachten. Schließlich ist aus den Daten die Neutralisierung des Atractaspisgiftes durch das *Naja nigricollis*-Antiserum ersichtlich. Bekanntlich gehören die Atractaspisarten der *Subfamilia Viperinae* und die Najaarten der *Elapinae* an. Ein anderer Beweis dieser Unabhängigkeit der zoologischen Stellung von den immunbiologischen Eigenschaften ist die, allgemein bekannte und in den Tabellen 11 und 12 auch zahlenmäßig wiedergegebene Tatsache, wonach die Bothrops-Antisera die Gifte der europäischen Vipernarten gut neutralisieren und umgekehrt, die Vipernantisera ein relativ hohes Bindungsvermögen gegenüber den Giften der Bothropsarten aufweisen.

Die Tabelle 10 enthält eine Angabe, die einem sofort ins Auge fällt. Laut dieser Zusammenstellung weist das Schararaka-Antiserum in heterologem Verhältnis ein größeres Bindungsvermögen auf als in homologer Beziehung, in dem dasselbe je 0,1 ccm 6 k. t. D. des *Bothrops jararaca*- und 40 k. t. D. des *B. jararacussu*-Giftes gebunden hat. Die einzige annehmbare Erklärung wäre dafür eine Verwechslung, die man sich bei der Beschaffung eines Schlangengiftes aus zweiter oder dritter Hand sehr leicht vorstellen kann. Ob dieser Versuchsfehler dadurch entstanden ist, daß das zur Immunisierung benützte angebliche Schararakagift stark mit *B. jararacussu*-Gift verunreinigt war, oder dadurch, daß die Giftproben von *B. jararaca* und *B. jararacussu* untereinander vertauscht waren, hat — was die Möglichkeit solche Resultate zu bekommen anbelangt — keine weitere Bedeutung. Abgesehen von dieser Kuriosität geht aus den übrigen Daten dieser Tabelle ein weiterer Fall von Unabhängigkeit der Bindungsverhältnisse von der zoologischen Stellung hervor, worunter die Neutralisierung des Giftes von *Bungarus fasciatus* (*Elapinae*) durch das Vipernantiserum (*Viperinae*) gemeint ist.

Unter den Daten der Tabelle 11 und 12 sind solche zu finden, die für die strenge Elektivität und solche die darüber hinaus noch für die Unabhängigkeit der Bindungsverhältnisse von der zoologischen Stellung sprechen. Die Tatsache,

daß das ER-Serum die Gifte von *Bothrops cotiara*, *Crotalus horridus* überhaupt nicht gebunden hat, wo es sich gegenüber den Giften von anderen Bothrops- sowie Crotalusarten ausreichend wirksam erwies, soll als ein Beispiel für die strenge Elektivität angeführt werden. Für die Unabhängigkeit von der zoologischen Stellung sprechen manche, mit dem Behringschen Kobraserum gewonnenen Resultate. Das erwähnte Elapinae-Antiserum hat z. B. die Gifte von *Lachesinae* (*Bothrops newwiedii*), *Crotalinae* (*Crotalus atrox*) und von *Viperinae* (*Vipera berus berus*, *V. berus bosniensis*) ausreichend neutralisiert.

Einige Angaben der Tabelle 12 stehen in solchem Widerspruch zu denen der Tabelle 9, bei dem man nicht stillschweigend vorübergehen kann. Aus der Tabelle 12 geht nämlich hervor, daß das Crotalus-Antiserum der Behringwerke das Gift von *Bothrops jararaca* nicht neutralisierte, die Daten der Tabelle 9 sprechen dagegen für eine Bindung. Weiter ist es ersichtlich, daß das Kobra-Antiserum — laut Tabelle 12 — weder das Gift von *Bothrops alternata* noch das von *B. jararacussu* gebunden hat, dagegen wird in der Tabelle 9 in bezug auf diese Antiserum-Giftkombinationen eine Neutralisierung angegeben. Diese Gegensätze sind wahrscheinlich auf die verschiedenen Immunisierungsmethoden und Testtieren der einzelnen Autoren (SCHLOSSBERGER, BIELING und DEMNITZ einerseits, v. KLOBUSITZKY andererseits) zurückzuführen. In den Behringwerken wird die Immunisierung — wie bereits an anderer Stelle erwähnt — mit einem kombinierten Anatoxin-Giftverfahren durchgeführt und dieses Institut verwendet sowohl für die Bestimmung der k. t. D. als auch für die der Neutralisierung weiße Mäuse. Die von v. KLOBUSITZKY benützten Immunsera wurden dagegen durch das einfache Immunisierungsverfahren, wozu man lediglich natives Gift verwendet, gewonnen und er testierte an Tauben. Die Immunisierung mittels Anatoxins liefert aber Sera, die in erster Linie dem Neurotoxin gegenüber wirksam sind und die im Rohgift vorliegenden übrigen Partialtoxine (Hämolyisin, Koagulin usw.) nur in einem geringeren Maß binden. Abgesehen von diesem Unterschied an dem „Gesamtbindungsvermögen“ der durch zwei verschiedene Wege gewonnenen Antisera, was einen zu der Annahme berechtigt, daß die zur Untersuchung verwendeten heterologen Antisera die Neurotoxine des Bothrops-giftes in höherem Maße neutralisierten als die darin enthaltenden Hämolyisine und die anderen Partialtoxine, kann man sich vorstellen, daß die Mäuse gegen diese Partialtoxine relativ empfindlicher sind als die Tauben, so daß die ungebunden gebliebenen Anteile derselben ausreichten um die Mäuse zu töten. Diese Erklärung scheint um so plausibler zu sein, da in den Behringwerken die k. t. D. auf Grund einer Wartezeit von 24 Stunden bestimmt werden, eine Zeitspanne während der die Wirkung des Hämolyisins zur Entfaltung kommen kann.

Es ist sehr bemerkenswert die — gleichfalls in der Tabelle 12 mitgeteilte Tatsache, wonach ein Serum, was durch Immunisierung mit dem Gift des Novyschen *Bacillus oedematiens* gewonnen wurde das Toxin von *Bothrops cotiara* neutralisierte. Die Bindungsversuche, in denen andere Gasödemsera, weiter Staphylokokken- und Schweinepest-Antisera verwendet wurden, schlugen ausnahmslos fehl. Die Aufstellung einer, nur annähernd befriedigenden Erklärung für die festgestellte Neutralisierung des Kotiaragiftes ist — wenigstens vorläufig — nicht möglich¹.

¹ VON KLOBUSITZKY und KÖNIG (4) haben das Neutralisationsvermögen von norm. Serum, norm. Plasma, Serumalbumin, Pseudoglobulin, weiter von Tetanus-, Gangrän-

Die Lehren die man aus den oben geschilderten Versuchsergebnissen ziehen kann, sind teils von theoretischem, teils von praktischem Interesse.

Von theoretischem Gesichtspunkt aus betrachtet, kommt diesen Arbeiten eine speziell immunologische und eine allgemein biologische Bedeutung zu. Immunologisch sind dieselben insofern nicht uninteressant, weil — soweit man sich ein Urteil über die Chemie der Schlangengift-Neurotoxine heute erlauben kann — sämtliche Neurotoxine Peptone, und zwar physikalischen und chemischen Eingriffen, wie Kochen, alkalischer Reaktion, Oxydation usw. gegenüber ziemlich empfindliche Peptine sind. Faßt man die immunologische Bindung dieser Neurotoxine im Sinne einer chemischen Reaktion auf, so können wir annehmen, daß das Ausbleiben bzw. Zustandekommen der Neutralisation von ganz geringen chemisch-strukturellen Unterschieden verursacht werden. Besonders die Erforschung und die Aufklärung der Steringruppe angehöriger Substanzen haben gezeigt, daß die bloße Positionsänderung der gleichen Atomgruppe oder das Austauschen eines Wasserstoffatoms durch eine Hydroxylgruppe schon grundlegende Änderungen in den physiologischen Eigenschaften mit sich bringen können. Da die Schlangengift-Neurotoxine im Verhältnis zu den Bakterientoxinen relativ einfache Substanzen sind, scheint uns ihr chemisches und immunologisches Studium besonders geeignet zu sein, um in den Mechanismus der immunologischen Vorgänge klaren Einblick gewinnen zu können.

Vom allgemein biologischem Standpunkt aus kommt diesen Ergebnissen insofern eine Bedeutung zu, weil sie darauf hinweisen, daß die chemische Natur, vielleicht präziser gesagt, Struktur der Neurotoxine und der Schlangengifttoxine im allgemeinen von der zoologischen Stellung der Tiere, die dieselben erzeugen, unabhängig ist. Man muß aus diesen Befunden die Tatsache erkennen, daß Umwelt, Lebensbedingungen, Lebensweise usw. auf die Tiere einen so starken Einfluß ausüben, daß ihre, ursprünglich aller Wahrscheinlichkeit nach, einheitlich beschaffenen Giftdrüsensekrete verschiedene solche Veränderungen erleiden, wodurch immunologisch einwandfrei nachweisbare Abgrenzungen entstehen. Das verschiedene immunologische Verhalten der brasilianischen und der argentinischen *Bothrops alternata* oder die auffallenden Differenzen, die in dem Bindungsvermögen des Puffotterantisera bezüglich der Gifte von verschiedenen *Vipera berus berus*-Exemplaren gefunden wurden, sind auf solche äußere Einflüsse zurückzuführen.

Für die Praxis, d. h. für die Therapie der Schlangenbisse sind die obigen Resultate insofern von Bedeutung, da aus ihnen hervorgeht, daß im allgemeinen nur von der Anwendung der spezifischen Antisera Erfolg erwartet werden kann. Das praktisch verwertbare Bindungsvermögen von heterologen Sera, wie es bei den *Bothrops*-Antisera-Viperngiften einerseits, Vipern-Antisera und *Bothrops*-giften andererseits der Fall ist, läßt sich nur als Ausnahme, welche die Regel bestätigt, auffassen.

VII. Bindung der übrigen Sekretbestandteile.

Das Studium der immunologischen Eigenschaften der in den Schlangengiften vorkommenden nichtneurotoxinartigen Bestandteile bildet das neueste Kapitel

und Diphtherieantisera auf die gerinnungsfördernde Substanz des Giftes der *Bothrops jararaca* untersucht. Sämtliche Proben fielen negativ aus.

der Schlangengiftforschung. Es mußten zunächst entsprechende Trennungsmethoden, Dosierungsverfahren ausgearbeitet werden, um an die Partialtoxine mit den immunologischen Versuchen herangehen zu können. Bedenkt man die Schwierigkeiten die einer genügenden Isolierung im Wege stehen, die relativ kurze Zeit, die seit dem ersten Spatenstich auf diesem Gebiet vergangen ist, so ist es nicht verwunderlich, daß bis jetzt von den zahlreichen Giftbestandteilen bloß vier, namentlich die Koaguline, Hämorrhagine, Hämolysine und ein Herztoxin untersucht wurden. Die Arbeiten, deren Resultate in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt sind, stammen von TAYLOR und MALLICK (3), TAYLOR, MALLICK und AKUJA, sowie von CESARI und BOQUET, weiter von v. KLOBUSITZKY und KÖNIG (4), schließlich von SCHAUMANN.

Tabelle 14. Bindung einiger nicht-neurotoxinartiger Bestandteile von Schlangengiften.

| Serum, gewonnen durch Immunisierung mit dem (den) Gift (Giften) von | Bindungsvermögen gegenüber dem ... von | Serum, gewonnen durch Immunisierung mit dem (den) Gift (Giften) von | Bindungsvermögen gegenüber dem ... von |
|---|--|--|--|
| <i>Crotalus terrificus</i> Hämocoagulase | Koagulin, <i>Bothrops jararaca</i> — Koagulin, <i>Crotalus terrificus</i> — | <i>Vipera russellii</i> | Hämorrhagin, <i>Vipera berus</i> + Hämorrhagin, <i>Bitis arietans</i> + |
| <i>Bitis arietans</i> und <i>Sepedon haemachates</i> | Hämolysin, <i>Cerastes cornutus</i> + Hämolysin, <i>Vipera aspis</i> + Hämolysin, <i>Crotalus terrificus</i> — Hämolysin, <i>Bothrops atrox</i> — | <i>Echis carinatus</i> <i>Cerastes cornutus</i> | Koagulin, <i>Echis carinatus</i> — Koagulin, <i>Vipera russellii</i> — Hämolysin, <i>Vipera aspis</i> + Koagulin, <i>V. aspis</i> + |
| <i>Bitis arietans</i> und <i>Sepedon haemachates</i> | Koagulin, <i>Cerastes cornutus</i> + Koagulin, <i>Vipera aspis</i> + Koagulin, <i>V. russellii</i> + Koagulin, <i>Crotalus terrificus</i> — | <i>Vipera aspis</i> | Hämolysin, <i>Cerastes cornutus</i> + Koagulin, <i>C. cornutus</i> + Koagulin, <i>Bothrops jararaca</i> — |
| <i>Bitis arietans</i> | Koagulin, <i>Bothrops atrox</i> — Hämolysin, <i>Vipera russellii</i> + Hämolysin, <i>V. berus</i> + Hämolysin, <i>Echis carinatus</i> + | <i>Micrurus frontalis</i> und <i>M. corallinus</i> <i>Lachesis muta</i> <i>Vipera ammodytes</i> | Koagulin, <i>Bothrops jararaca</i> + Herztoxin, <i>Naja flava</i> — |

Vergleicht man die Daten dieser Tabelle mit denen der Tabelle 9, so findet man unsere früher gestellte Annahme, wonach die Neutralisierung, bzw. Nichtneutralisierung des Neurotoxins nicht notgedrungenerweise bedeutet, daß auch die übrigen physiologisch, pharmakologisch oder hämatologisch aktiven Substanzen auch neutralisiert bzw. nicht neutralisiert werden müssen. Die Stellung der respektiven Arten in der Systematik hat dabei ebensowenig zu bedeuten wie hinsichtlich der Neutralisierung der Neurotoxine.

Die wichtigsten Unterschiede zwischen der Bindung der Neurotoxine und der der sonstigen Partialtoxine seien nachstehend kurz besprochen. Da ist gleich die interessante Tatsache mit dem südamerikanischen *Crotalus*-Antiserum, welches das Neurotoxin der *Bothrops jararaca* zwar neutralisiert, jedoch das in diesem Gift enthaltende Koagulin nicht. Man kann also annehmen, daß die chemische Verwandtschaft und Ähnlichkeit unter den Neurotoxinen dieser Schlangenarten viel größer ist, als die unter ihren Koagulinen. Anders verhalten sich das *Bitis arietans* und das *Vipera russellii*-Antiserum, in dem keines von beiden das Neurotoxin von *Echis carinatus* bindet, dagegen hebt das *Bitis*-Antiserum die Wirkung des Hämolysins und das *Viper*-Antiserum die des Hämorrhagins des erwähnten Schlangengiftes auf. Das gleiche Verhalten läßt

sich von dem System Bitis-Antiserum — *Vipera russellii*-Gift sagen, in dem dieses Serum gegenüber dem Neurotoxin der *V. russellii* gar kein Bindungsvermögen aufweist, dagegen werden davon sowohl das Hämolyisin als auch das Koagulin dieses Giftes neutralisiert.

Inwiefern die Partialtoxine richtige Antigene sind, können wir heute mit Bestimmtheit noch nicht entscheiden. Die bis jetzt veröffentlichten einzigen Immunisierungsversuche mit Partialtoxinen wurden von v. KLOBUSITZKY und KÖNIG (5) durchgeführt. Diese Verfasser immunisierten zwei Ziegen mit einer, aus dem nativen Gift der *Bothrops jararaca* hergestellten gereinigten gerinnungsfördernden Substanz (d. h. mit einer Substanz, die neurotoxisch weniger, dafür aber gerinnungsfördernd mehr wirksam war als das native Gift). Die Ergebnisse dieser Versuche sprechen für den Hauptcharakter des Koagulins. Die gewonnenen Immunsera haben nämlich die gerinnungsfördernde Fähigkeit sowohl des nativen Schararakagiftes, als auch die einer gereinigten gerinnungsfördernden Substanz in bedeutend geringerem Maße gebunden, als die durch Immunisierung mit nativem Gift gewonnenen Heilsera. Die diesbezüglichen zahlenmäßigen Ergebnisse gehen aus den nachstehenden Zusammenstellungen hervor.

Tabelle 15. Bindungsvermögen von zwei, durch Immunisierung mittels einer gereinigten gerinnungsfördernden Substanz gewonnenen Ziegensera.

| | Schararakaserum | | Ziegenserum 1 | | Ziegenserum 2 | |
|----------|------------------------|--|------------------------|--|------------------------|--|
| | bindet k. t. D. je ccm | 1 k. t. D. + neutralisierende Serummenge verzögern die Gerinnung mit | bindet k. t. D. je ccm | 1 k. t. D. + neutralisierende Serummenge verzögern die Gerinnung mit | bindet k. t. D. je ccm | 1 k. t. D. + neutralisierende Serummenge verzögern die Gerinnung mit |
| Gift a | 55 | 47 Min. | 10 | 2 Min. 40 Sek. | 15 | 0 Min. |
| Gift b | 55 | 10 Min. 30 Sek. | 5 | 0 Min. | 15 | 0 Min. |
| Gf. Stz. | 30 | 18 Min. | 2 | 0 Min. | 1 | 2 Min. 30 Sek. |

Mengen von Serum, welche die Gerinnungszeit einer k.t.D. um 4 Minuten verlängern.

| | Schararakaserum ccm | Ziegenserum 1 ccm | Ziegenserum 2 ccm |
|----------|------------------------|----------------------|----------------------|
| Gift a | 0,01 | 0,5 | 0,2 |
| Gift b | 0,02 | 0,4 | 0,4 |
| Gf. Stz. | 0,04 | 1,0 | 0,8 |

Bemerkung:

| | Gift a | Gift b | Gf. Substanz (zur Immunisierung verwendet) | Gf. Substanz (zur Neutralisierung verwendet) |
|---------------------------------------|--------|----------------|--|--|
| Gerinnungszeit je k.t.D. ¹ | 4 Min. | 3 Min. 30 Sek. | 1 Min. 50 Sek. | 1 Min. 35 Sek. |
| 1 k.t.D. = gf. Einheiten ² | 1,4 | 2 | 5,2 | 6 |

Die vorstehend wiedergegebenen Ergebnisse erklären die erwähnten Verfasser durch die Annahme, daß die von der neurotoxischen Komponente losgerissene gerinnungsfördernde Substanz keinen Antigencharakter besitzt und führen das, der gerinnungsfördernden Fähigkeit gegenüber noch vorhandene

¹ Dies bedeutet, daß einer k.t.D. entsprechende Menge 5 ccm 0,3% (COONa)₂ enthaltendes Pferdeblut in ... Min. zur vollständigen Gerinnung bringt.

² Den Begriff der gf.E. siehe auf S. 239.

geringe Neutralisationsvermögen der Ziegensera darauf zurück, daß in der, zur Immunisierung benützten Lösung noch Koagulin in nativem Zustand vorhanden war.

VIII. Schlangengifte und Serumkomplemente.

Die hier zu behandelnde Wirkung der Schlangengifte gehört, genau genommen, in den Rahmen der Serologie und nicht der Immunologie. Der Grund dessen, warum wir uns doch entschlossen haben über dieses Thema hier zu berichten, ist in erster Linie der enge Zusammenhang, der zwischen diesen zwei Wissenschaften besteht, weiter die Armut an Tatsachenmaterial, wodurch wir eine selbständige Behandlung dieses Gegenstandes vorläufig als verfrüht betrachten müssen.

Die Beobachtung, daß gewisse Schlangengifte das Serumkomplement zerstören, wurde erstmals wohl von KYES und SACHS vor fast 4 Jahrzehnten gemacht und beschrieben. Später haben sich mehrere Verfasser mit diesem Gegenstand befaßt (v. DUNGERN und COCA, MORGENROTH und KAYA, OMOROKOW und SACHS usw.) wobei hauptsächlich zwei Probleme in den Vordergrund der Interesse traten. Erstens war die Frage zu klären, welche Komponente bzw. Komponenten des Komplements von den Schlangengiften angegriffen wird, zweitens war man bestrebt den Mechanismus der Giftwirkung zu erforschen.

Was die erste Frage anbelangt, scheinen die neuesten Arbeiten darauf hinzuweisen, daß die komplementinaktivierende Wirkung der Schlangengifte nicht einheitlich ist. Es sind nämlich Gifte, wie z. B. die von *Naja naja* und von *N. haie*, welche die sog. dritte Komponente, d. h. diejenige thermostabile Komponente, die nach COCA durch Bierhefe-Emulsion adsorbiert wird, zerstören und sind wieder solche (z. B. Bothrops-, Vipera-, Crotalus- und Mokassingifte), welche die vierte, d. h. die ammoniakempfindliche, gleichfalls thermostabile Komponente angreifen.

BIER, der sich eingehend mit dem Einfluß des Bothropsgiftes (*B. jararaca*, *B. atrox*) auf das Serumkomplement befaßt hat, ist der Meinung, daß diese Gifte und das Ammoniak $[(\text{NH}_4)\text{OH}]$ auf verschiedene Weise wirken, in dem jene eine indirekte Wirkung und dieses eine direkte, chemische Wirkung ausüben. Seine wichtigsten Versuchsergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle 16. Wirkung verschiedenartig inaktivierter Komplemente auf die Hämolyse von Hammelblutkörperchen. (Nach BIER.)

| Giftkomplement | (NH ₄)-komplement | Hefekomplement | Auf 55° erwärmtes Komplement | Physiologische NaCl-Lösung | Sensibl. Blutkörperchen | Resultat nach 30 Min. bei 38° |
|----------------|-------------------------------|----------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ccm | ccm | ccm | ccm | ccm | ccm | |
| 2 | — | — | — | — | 2 | 0 |
| — | 0,2 | — | — | 1,8 | 2 | 0 |
| — | — | 0,2 | — | 1,8 | 2 | 0 |
| — | — | — | 0,2 | 1,8 | 2 | 0 |
| 1 | 0,1 | — | — | 0,9 | 2 | 0 |
| 1 | — | 0,1 | — | 0,9 | 2 | ++++ |
| 1 | — | — | 0,1 | 0,9 | 2 | ++++ |
| — | 0,1 | 0,1 | — | 1,8 | 2 | ++++ |
| — | 0,1 | — | 0,1 | 1,8 | 2 | ++++ |
| — | — | 0,1 | 0,1 | 1,8 | 2 | ++++ |

VELLARD und VIANNA fanden, daß von den von ihnen untersuchten Giften (*Bothrops jararaca*, *B. atrox*, *B. alternata*, *B. jararacussu*, *Trimeresurus flavoviridis*, *Naja naja*, *Crotalus terrificus* und *Vipera aspis*) nur die Gifte von *C. terrificus* und von *V. aspis* nicht antikomplementär wirkten, jedoch — was Stärke der antikomplementären Wirkung anbelangt — artspezifische Unterschiede bestehen. Das Najagift hat sich z. B. viel schwächer gezeigt als die Bothropsgifte. Diese verschiedene Wirkungsstärke äußert sich nicht nur in der, für die Inaktivierung notwendige Giftkonzentration, sondern auch in der Inkubationszeit. Während nämlich, für die Bothropsgifte eine Inkubationszeit von 15—30 Minuten vollkommen genügt, braucht das Najagift eine solche von 2 Stunden.

Die antikomplementäre Wirkung der Schlangengifte scheint von ihren sonstigen, toxikologischen und anderen, Eigenschaften völlig unabhängig zu sein, wenigstens kann man keine Veränderungen weder in ihren neurotoxischen, noch in ihren gerinnungsfördernden, hämolytischen, proteolytischen usw. Eigenschaften irgendwelche Abnahme feststellen. Diese Unabhängigkeit zeigt sich auch darin, daß durch ein 30 Minuten Erwärmen auf 60° bloß die antikomplementäre Eigenschaft aufgehoben wird.

Was den Mechanismus dieser antikomplementären Eigenschaft anbelangt, sei uns gestattet, auf den, gleichfalls in diesem Band erscheinenden Aufsatz von BIER hinzuweisen.

Literatur.

Die ältere Literatur ist bei folgenden Verfassern zu finden:

- BRAZIL, V.: La défense contre l'ophidisme, 2. Aufl. São Paulo: Pocaï-Weiss & Cia 1914.
- CALMETTE, A.: (1) Les venins, les animeaux venimeaux et la sérothérapie antivenimeuse. Paris: Masson & Cie 1907.
- (2) Die tierischen Gifte und ihre antitoxische Serumtherapie. KOLLE und WASSERMANNs Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 2, S. 1381. Jena: Gustav Fischer 1913.
- FAUST, E. ST.: (1) Die tierischen Gifte. Braunschweig: F. Vieweg & Sohn 1906.
- (2) Tierische Gifte. ABDERHALDENs Biochemisches Handlexikon, Bd. 5, S. 453. Berlin: Julius Springer 1924.
- (3) Tierische Gifte. HEFFTERS Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 2/II, S. 1748. Berlin: Julius Springer 1924.
- KRAUS, R.: Serumtherapie der Vergiftungen durch tierische Gifte (Schlangen, Skorpione, Spinnen). KOLLE und WASSERMANNs Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 3, S. 1. Jena: Gustav Fischer; Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- u. FR. WERNER: Giftschlangen und die Serumbehandlung der Schlangenbisse. Jena: Gustav Fischer 1931.
- PAWLOWSKI, E. N.: Gifttiere und ihre Giftigkeit. Jena: Gustav Fischer 1927.
- PHISALIX, M.: Animeaux venimeaux et venins, Tome 2. Paris: Masson & Cie 1922.
- SACHS, H.: (1) Tierische Toxine und Immunitätsforschung. KOLLE und WASSERMANNs Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 2, S. 1407. Jena: Gustav Fischer 1913.
- (2) Die Bedeutung des Studiums tierischer Toxine für die Analyse der Giftwirkungen und für Probleme der Immunitäts- und Serumforschung. KOLLE, KRAUS und UHLENHUTHs Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 3, S. 67. Jena: Gustav Fischer; Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1930.
- SCHLOSSBERGER, H., R. BIELING u. A. DEMNITZ: Untersuchungen über Antitoxine gegen Schlangengifte und die Herstellung eines Heilserums gegen die Gifte der europäischen und mediterranen Ottern. Mitt. der Behringwerke, H. 7. Marburg a. d. Lahn: Behringwerke 1936.

Die, im Text berücksichtigte, *neuere Literatur*:

- AKATSUKA, K.: Immunological studies of snake venoms. Jap. J. of exper. Med. **14**, 147 (1936).
- ARTHUS, M. et B. STAWSKA: Toxines et Antitoxines. Deux Expériences destinées à démontrer, dans un Cours, deux Caractères de la Réaction des Antitoxins sur les venins, sa Spécificité et son Instantanéité. C. r. Soc. Biol. Paris **71**, 235 (1911).
- BANIĆ, M. u. T. LJUBETIĆ: Die Titration eines Serums gegen Schlangengift an Mäusen (Serum antivipera ammodytes). Z. Hyg. **120**, 390 (1938).
- BIER, O.: Über Komplementinaktivierung durch Bothropsgift (*Bothrops jararaca*). Z. Immun.forsch. **77**, 187 (1932).
- CESARI, E. et P. BOQUET: (1) Sur les propriétés antigéniques du venin de *Vipera aspis* détoxiqué par le ricinoléate de soude. C. r. Soc. Biol. Paris **126**, 570 (1937).
 — — (2) Recherches sur les antigènes des venins et les anticorps des sérums antivenimeaux. IV. Action d'un sérum antivenimeaux bivalent (*Bitis arietans* + *Sepeidon haemachates*) sur les deux venins homologues et divers venins hétérologues. Ann. Inst. Pasteur **58**, 6 (1937).
 — — (3) Recherches sur les antigènes des venins et les anticorps des sérums antivenimeaux. I. Venin de *Vipera aspis* et sérum antivipérins (*V. aspis*). Ann. Inst. Pasteur **55**, 307 (1935).
 — — (4) Recherches sur le venin de la vipère lébétine (*Vipera lebetina*). C. r. Soc. Biol. Paris **124**, 335 (1937).
- COCA, A.: A study of the Anticomplementary action of yeast, of certain Bacteria and of Cobra-Venom. Z. Immun.forsch. **21**, 604 (1914).
- COSTA CRUZ, J. e H. AZEVEDO PENNA: Ação do formol sobre a alexina de cobraia. Arch. Soc. Biol. Montevideo **1931**, 1745.
- ESSEX, H. E.: Specificity of venom of the water moccasin and honey bee. Amer. J. Physiol. **99**, 685 (1932).
- GHOSH, B. N. and D. P. BHATLACHARYA: Investigation on the isolation of the active principles from the venoms of *Bungarus fasciatus* and *Vipera russellii*. Indian J. med. Res. **26**, 753 (1939).
- GRASSET, E.: (1) Concentrated African antivenom serum: its preparation, standardization and use in treatment of snake bite. S. afric. med. J. **7**, 35 (1933).
 — (2) Sur les rapports de spécificité des antigènes venimeaux dans la polyvalence et le titrage des sérums antivenimeaux. Bull. trimest. Organ. Hyg. **5**, 407 (1936).
 — and A. ZOUTENDYK: Studies on the Gaboon Viper (*Bitis arietans*) and the preparation of a specific therapeutic antivenene. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **31**, 445 (1938).
- IPSEN, J.: Rapport préliminaire sur la possibilité de standardizer les sérums antivenimeaux. Bull. trimest. Organ. Hyg. (Soc. Nat.) **7**, 848 (1938).
- KELLAWAY, C. H. and F. E. WILLIAMS: The serological and blood relationships of some common Australian snakes. Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **8**, 123 (1931).
- KLOBUSITZKY, D. v.: (1) Biochemische Studien über die Gifte der Schlangengattung *Bothrops*. I. Die blutgerinnungsfördernde Wirkung und die Reinigung des Giftdrüsensekretes der *Bothrops jararaca*. Arch. f. exper. Path. **179**, 204 (1935).
 — (2) Über die Bindung der Gifte einiger *Bothrops*arten durch heterologe Antisera. Z. Immun.forsch. **94**, 300 (1938).
 — u. P. KÖNIG: (1) Biochemische Studien über die Gifte der Schlangengattung *Bothrops*. V. Über den Stickstoff- und Schwefelgehalt des Bothropotoxin. Hoppe-Seylers Z. **255**, 1 (1938).
 — — (2) Biochemische Studien über die Gifte der Schlangengattung *Bothrops*. VI. Kurzer Bericht über verschiedene, in den Jahren 1936—1937 gewonnene Versuchsergebnisse. Arch. f. exper. Path. **192**, 271 (1939).
 — — (3) Über die Bindung des Bothropotoxin durch Schlangensera. Z. Immun.forsch. **87**, 202 (1936).
 — — (4) Über die Bindung der gerinnungsfördernden Substanz des Giftes der *Bothrops jararaca* durch Schlangensera. Z. Immun.forsch. **89**, 145 (1936).
 — — (5) Weitere immunologische Studien über die gerinnungsfördernde Substanz des Giftes der *Bothrops jararaca*. Z. Immun.forsch. **92**, 418 (1938).

- LAZAREVIĆ, M. u. M. BANIĆ: Beitrag zur Untersuchung des Giftes von Viperiden (*Vipera berus*, *V. ammodytes*, *V. mesocoronis*) durch Neutralisation mit homologen und heterologen Seren. Z. Hyg. **117**, 298 (1935).
- MACHT, D. J.: Comparative toxicity of sixteen specimens of crotalus venom. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **36**, 499 (1937).
- MICHEEL, F., H. DIETRICH u. G. BISCHOFF: Über die Neurotoxine aus Giften von Cobraarten. II. Mitt. Über Schlangengifte. Hoppe-Seylers Z. **249**, 157 (1937).
- u. F. JUNG: Zur Kenntnis der Schlangengifte. Hoppe-Seylers Z. **239**, 217 (1936).
- OTTO, R.: Untersuchungen über die Toxine europäischer Viperinen. Z. Hyg. **110**, 82, 513 (1929).
- (2) Zur Kenntnis der Mesocoronistoxine. Z. Hyg. **114**, 531 (1933).
- PEPEU, F.: Ulteriori ricerche sugli ofidi velenosi dell' A. O. I. Boll. Ist. sieroter. milan. **18**, 1 (1939).
- SCHAUMANN, O.: Pharmakologische Versuche mit Schlangengiften und Schlangensera. SCHLOSSBERGER, H., BIELING R. u. A. DEMNITZ: Mitteilungen der Behringwerke, H. 7, S. 33. Marburg a. d. Lahn: Behringwerke 1936.
- SERGEANT, É.: Action thérapeutique de l'injection sous-cutanée d'eau contre les accidents dues aux venins. Ann. Inst. Pasteur **57**, 127 (1936).
- SLOTTA, K. H. u. WA. FORSTER: Schlangengifte. IV. Quantitative Bestimmung der schwefelhaltigen Bausteine. Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 1082 (1938).
- u. H. L. FRAENKEL-CONRAT: Schlangengifte. III. Reinigung und Krystallisation des Klapperschlangen-Giftes. Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 1076 (1938).
- TAYLOR, J. and S. M. K. MALLICK: (1) Observations on poisoning with the venom of *Echis carinata* and its treatment with a heterologous antivenene. Indian J. med. Res. **23**, 141 (1935).
- — (2) The action of rattlesnake and mocassin venoms as compared with Indian viper venoms. Indian J. med. Res. **24**, 273 (1936).
- — (3) Observations on the neutralization of the haemorrhagin of certain viper venoms by antivenene. Indian J. med. Res. **23**, 121 (1935).
- — and M. L. AKUJA: The coagulant action on blood of Daboia and Echis venoms and its neutralization. Indian J. med. Res. **23**, 131 (1935).
- TETSCH, CHR. u. K. WOLFF: Untersuchungen über Analogien zwischen Bienen- und Schlangen- (Crotalus-) Gift. Biochem. Z. **288**, 126 (1936).
- VELLARD, J.: (1) Spécificité des serums antiophidique. Ann. Inst. Pasteur **44**, 148 (1930).
- (2) Une Lachesis peu connue du nord-est du Brésil, *L. erythromelas*. Étude de son venin. C. r. Soc. Biol. Paris **127**, 38 (1938).
- et M. M. VIANNA: Action des venins ophidique sur le complément. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 177 (1931).
- WIELAND, H. u. W. KONZ: Einige Beobachtungen am Gift der Brillenschlange (*Naja tripudians*). Sitzgsber. bayer. Akad. Wiss., Math.-physik. Kl. **1936**, 177.

VI. Über Bakterienfiltration.

Von

H. KNÖLL-Jena.

(Aus dem bakteriologischen Laboratorium des Jenaer Glaswerkes Schott & Gen.).

Mit 35 Abbildungen.

Inhalt.

| | Seite |
|--|-------|
| I. Einleitung | 266 |
| II. Geschichtliches über Bakterienfiltration | 268 |
| III. Grundsätzliches über Bakterienfiltration | 274 |
| IV. Allgemeines über Filter und Filtergeräte. | 276 |
| V. Die einzelnen Bakterienfilterarten | 286 |
| CHAMBERLAND-Filter | 286 |
| BERKEFELD-Kerzen | 289 |
| Jenaer Ganzglasbakterienfilter G 5 auf 3 | 291 |
| Lockerfilter | 302 |
| SEITZ-EK-Schichten | 303 |
| Filtermembranen | 306 |
| Membranfilter | 307 |
| Filtergeräte für Membranen | 310 |
| VI. Experimentelle Grundlagen der Bakterienfiltration | 312 |
| Bestimmung der Filterporenweite | 312 |
| Prinzip des Blasendruckverfahrens | 313 |
| Bestimmung der mittleren Porenweite | 321 |
| Bestimmung der Porenverteilung | 324 |
| Filtrationsleistung | 325 |
| Der Einfluß des Keimgehaltes auf die Filtrationsleistung | 327 |
| Die Filtratsterilität in Abhängigkeit von den Filtrationsbedingungen | 336 |
| VII. Filtrierbare Bakterienformen | 347 |
| Literatur | 360 |

I. Einleitung.

Es mag vielleicht überraschen, daß die Filtration in der mikrobiologischen Technik schon sehr frühzeitig Anwendung fand. Es ist nahezu 100 Jahre her, daß die ersten Versuche auf diesem Gebiete vorgenommen wurden. Das Filtrationsexperiment steht mit am Anfang der Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen, insbesondere der Bakterien, bei den Umsetzungen organischer Materie; vor allem fand die Frage der Generatio spontanea eine endgültige Klärung. Im Verlaufe der weiteren Entwicklung wurde die Filtration dann mit bestem Erfolg bei der Erforschung der Rolle der Bakterien bei den Infektionskrankheiten angewandt. Wo es sich darum handelte, Bakterien von ihren Stoffwechselprodukten abzutrennen, um den Mechanismus ihrer

Wirkung zu analysieren, wo es notwendig wurde, Flüssigkeiten, bei denen eine thermische bzw. chemische Sterilisation unmöglich ist, keimfrei zu machen, ließ sich die Bakterienfiltration oft als einzige Möglichkeit mit Nutzen gebrauchen.

Die Erfahrungen, die man im Laufe der Zeit mit der Bakterienfiltration sammelte, sind in zahlreichen Arbeiten, insbesondere in der medizinisch-bakteriologischen Literatur, niedergelegt. Dabei wurde bis in die letzte Zeit zumeist nur über praktische Filtrationsergebnisse mit neu auf dem Markt auftauchenden Filtermedien berichtet und ihre Verwendbarkeit für ganz besondere Zwecke beschrieben. Die Zahl der Arbeiten, die sich mit den Grundlagen der Bakterienfiltration beschäftigen, ist dagegen wesentlich geringer. Auch zusammenfassende Darstellungen beschränken sich in der Hauptsache nur auf praktisch technische Angaben, um hier meist eine unübersehbare Fülle von Einzelheiten zu bringen. Da seit den letzten zusammenfassenden Darstellungen von ROSENTHAL neue Filterarten entwickelt wurden, außerdem aber eine Reihe von Arbeiten erschienen sind, die sich mit der Erforschung der Grundlagen der Bakterienfiltration befaßten, so erscheint eine neue zusammenfassende Darstellung auf diesem Gebiet angezeigt. Dabei wird vor allen Dingen anzustreben sein, Lücken aufzuzeigen, in denen neue experimentelle Untersuchungen dringend notwendig erscheinen. Daneben soll aber auch auf rein technische Fragen der Bakterienfiltration eingegangen werden, da leider oft festgestellt werden muß, daß die Möglichkeiten, die — bei geeigneter Anwendung — die Bakterienfilter bieten, durchaus nicht voll ausgenutzt werden. Die Bakterienfiltration und die Bakterienfilter bedürfen in ihrer Anwendung einer bestimmten, durch die Aufgabe einerseits und durch die Eigenschaften der Filter und die Bedingungen des Filtrationsprozesses andererseits vorgeschriebenen Technik, die nicht ohne Schaden beliebig und nach Gutdünken abgeändert werden darf.

Die Bakterienfiltration hat gerade in den letzten 20 Jahren über das rein Methodische hinaus eine gewisse Aktualität gewonnen, da immer wieder das Vorliegen filtrierbarer Bakterienformen bei lange bekannten und an sich gut untersuchten Bakterienarten behauptet wird. Diese Behauptungen sind zum Teil mit zum Ausgangspunkt für Theorien geworden, die geeignet sind, grundlegende, besonders durch die Arbeiten der medizinischen Bakteriologie gewonnene Erkenntnisse umzustoßen. Schon aus diesen Gründen ist es erforderlich, sich eingehend mit den Problemen und experimentellen Grundlagen der Bakterienfiltration auseinanderzusetzen. Auch hier liegen bisher außer reiner Kasuistik nur wenige Arbeiten vor, die sich planmäßig mit der Prüfung der Methodik für Untersuchungen mit derart weitreichenden und umwälzenden Ergebnissen befassen. Bezüglich der älteren, im wesentlichen überholten, Literatur, insbesondere sofern es sich um heute nicht mehr gebrauchte Filterarten handelt, sei auf die schon erwähnten zusammenfassenden Darstellungen von ROSENTHAL hingewiesen. Dagegen beschäftigt sich ein eigener Abschnitt mit geschichtlichen Fragen der Bakterienfiltration unter Heranziehung der entsprechenden Stellen der Originalliteratur. Auf allgemeine Vollständigkeit in der Besprechung der neueren Literatur wurde in der vorliegenden Darstellung kein Wert gelegt. Dagegen sollte vor allem experimentell wichtiges Material, auch älteres, das allgemeineren Wert besitzt, gebracht werden. Von den zur Zeit vorwiegend gebrauchten Bakterienfilterarten wird naturgemäß besonders auf die neu-entwickelten hingewiesen, soweit auch von ihrer Anwendung neue Erkenntnisse

über die Grundlage der Bakterienfiltration gewonnen werden können. Ein eigener Abschnitt ist der Frage der filtrierbaren Bakterienarten gewidmet, wobei im wesentlichen die Darstellung auf Fragen der Versuchsmethodik, der dabei nachweisbaren oder vermutbaren Fehlermöglichkeiten und damit der an derartige Versuche zu stellenden Mindestanforderungen beschränkt wurde.

II. Geschichtliches über Bakterienfiltration.

Wenn man unter Filtration ganz allgemein das Abtrennen von Teilchen aus ihrem Medium vermittels eines porösen Diaphragmas versteht, so muß man bei einer geschichtlichen Betrachtung der Bakterienfiltration bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts zurückgehen. Der Streit um die *Generatio spontanea* führte in seinen letzten und entscheidenden Untersuchungen über die Ursachen der Fäulnis und Gärung und der Rolle, die dabei die aus der Luft stammenden Keime spielen, zur Ausschaltung dieser Keime mittels der Filtration. War von Anhängern der *Generatio spontanea* immer wieder die Behauptung aufgestellt worden, daß die zur Sterilisation der Luft angewandten Verfahren diese derart schädige, daß eine *Generatio spontanea* nicht mehr möglich sei, so mußte eine Filtration als die schonendste Art der Keimfreimachung hier eine Entscheidung bringen. H. SCHRÖDER und TH. VON DUSCH wandten 1854 in klarer Erkenntnis der Bedeutung ihres Vorgehens die Luftfiltration durch Baumwolle an. SCHRÖDER schreibt in einer späteren Arbeit, die als Fortsetzung der vorgenannten zu betrachten ist, in Punkt 3 der theoretischen Resultate:

„Gekochte vegetabilische oder animalische Substanzen, heiß mit Baumwolle verschlossen, bleiben unter derselben gegen jede Art von Gärung, Fäulnis oder Schimmelbildung vollkommen geschützt, wenn alle entwicklungsfähigen Keime in denselben durch das Kochen getötet sind; denn die Keime, welche von der Luft zugeführt werden könnten, werden durch die Baumwolle aus derselben abfiltriert.“

SCHRÖDER und VON DUSCH hatten zunächst als Filtrationsmittel nur Baumwolle angewandt, aber schon ziehen sie andere Filtermedien in den Bereich ihrer Betrachtungen, Medien, die später bei der Flüssigkeitsfiltration wieder auftauchen:

„Als Filtrationsmittel haben wir bis jetzt nur Baumwolle angewendet. Es wird die Aufgabe weiterer Versuche sein auch eine Reihe anderer Substanzen als Filtrationsmittel zu erproben. Wir wollen als solche in erster Linie nennen: Kohle, Schwefelblei, Bimsstein, Glaspulver, Gips usw.“

Ehe die ersten Filtrationsversuche zur Abscheidung von Bakterien aus Flüssigkeiten besprochen werden sollen, muß auf eine Arbeit hingewiesen werden, in der eine besondere Art der Filtration in den Untersuchungen über die Ursachen der Fäulnis und Gärung zur Anwendung kam. HELMHOLTZ diskutiert 1843 schon in seiner Arbeit „Über das Wesen der Fäulnis und Gärung“ die Ursachen, die imstande sind, Fäulnis oder Gärung einzuleiten. Zwei Faktoren, denen er diese Wirkung zuschreiben kann, sind für ihn: „Die in der Luft verbreiteten fauligen Exhalationen“ oder „die Keime organischer Wesen, auf deren allgemeine Verbreitung man aus den Erscheinungen scheinbarer *Generatio aequivoca* schließen muß“. Diese Fragestellung versuchte HELMHOLTZ nun experimentell zu lösen. Er schreibt dazu:

„Die Frage, welches dieser Agentien das wirksame sei, hat durch LIEBIGS geistvolle Deduktionen eine große Wichtigkeit nicht nur für die organische Chemie, sondern auch für die Lehre von den Kontagien und Miasmen erlangt. Ich habe deshalb fäulnisfähige

Stoffe so abzusperren gesucht, daß der Zutritt auch noch so kleiner fester Körperchen, wie es die Keime mikroskopischer Organismen sind, verhindert werde, nicht aber der von flüssigen oder gasförmigen Stoffen. Durch chemische Mittel konnte die Trennung beider Agentien nicht gelingen, weil dieselben stets Fäulnis und Leben zugleich zerstören, aber sie ist mir vollständig auf rein mechanischem Wege gelungen, indem ich in abgesperrte fäulnisfähige Flüssigkeiten durch eine Blase hindurch mittelst der Endosmose faulende Flüssigkeiten oder reines Wasser eintreten ließ“.

HELMHOLTZ findet in seinen Experimenten, daß die Fäulnis in der eingeschlossenen Flüssigkeit fast ebenso schnell wie in der nicht abgesperrten eintritt. Versuche dagegen mit Weinmost ergaben, daß die Gärung nicht in den durch die Membran abgesperrten Teil übergriff.

Mikroskopische Betrachtungen und die Übertragungsversuche eines DAVAINÉ hatten es für einen kleinen Kreis von Forschern wahrscheinlich gemacht, daß die im Blut milzbrandkranker Tiere gefundenen Stäbchen die Ursache der Erkrankung waren. KLEBS hatte bei seinen Forschungen über die Ursache der Wundinfektionen Mikroben gefunden, die er als ihre Erreger ansprach. In der Sitzung des Berner medizinisch-chirurgischen Bezirksvereins vom 17. August 1871 machte er erstmals Mitteilung über Bakterienfiltrationsversuche, die von seinem Schüler und Assistenten TIEGEL in klarer Erkenntnis der Bedeutung seines Vorgehens durchgeführt worden waren. In der im Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte vom 1. September 1871 erschienenen Arbeit von KLEBS „Die Ursache der infectiösen Wundkrankheiten“ heißt es:

„Die Fieber erregende Eigenschaft des *Micr. sept.* wurde von meinem gegenwärtigen Assistenten, Herrn Dr. Tiegel (aus Schaffhausen) bearbeitet. Mittelst der Bunsen'schen Luftpumpe wurden nach der zuerst von Zahn angewandten Methode pilzhaltige Flüssigkeiten durch Toncylinder filtrirt. Das klare, süßlich-fade riechende Filtrat erregte, Kaninchen injicirt, heftiges Fieber, das aber in 1—3 Tagen vorüberging. Wiederholte Injection von 4—6 Ccm. der gleichen Flüssigkeit bei denselben Thieren hatten stets den gleichen Erfolg. Niemals traten locale Eiterungen ein. — Pilzhaltige Flüssigkeit dagegen tödtete die Thiere in wenigen Tagen, auch wenn nur 1—2 Ccm. subcutan injicirt wurden. Die Folge war continuirliches, bis zum Tode andauerndes Fieber, und locale oft ausserordentlich weit verbreitete Eiterungen. Weitere Studien über diesen Gegenstand, namentlich Züchtungsversuche, werden in der demnächst erscheinenden Dissertation mitgetheilt werden.“

TIEGEL selbst diskutiert in seiner Dissertation „Über die fiebererregende Eigenschaft des *Microsporon septicum*. Ein Beitrag zur Lehre von den fieberhaften Wundkrankheiten“ die Bedeutung seiner Filtrationsversuche. Er gibt dort an:

„Der Beweis, dass wirklich die Bacteridien an den Erscheinungen Schuld sind, liefern die Versuche der zweiten Reihe. Durch die Filtration durch die Zahn'schen Zellen ist es möglich geworden, die morphologischen Bestandtheile der gewonnenen Infectionsflüssigkeiten von den in denselben gelösten vollkommen, und ohne dass irgendwelche chemischen Veränderungen angenommen werden könnten, zu trennen. Das übrigens immer wasserhelle Filtrat hatte mehrere Eigenschaften der ursprünglichen Flüssigkeit beibehalten, so namentlich den eigenthümlichen süßlichen Geruch; es muß darum bestimmte spezifische Stoffe enthalten haben, die sehr wahrscheinlich durch den Lebensprozess der Bacteridien selbst und zwar in ziemlich kurzer Zeit gebildet werden. Würde letzteres nicht der Fall sein, so ist nicht einzusehen, warum dieser Stoff nicht schon beim Reinigen der ursprünglichen Flüssigkeit, die ja ebenfalls durch Thonzellen vorgenommen worden war, entfernt worden ist. Ganz bestimmte Beweise hiefür werde ich indessen für die Züchtungsversuche beizubringen im Stande sein.“

Vor diesen Versuchen über das *Microsporon septicum* dürften Versuche liegen, die TIEGEL in einer Arbeit: „Die Ursache des Milzbrandes“ beschreibt.

Danach wurden Mitte November 1870 Versuche über die Filtration der Milzbrandbacteridien vorgenommen, und zwar um die nähere Natur des Stoffes kennenzulernen, „der sich im lebenden Organismus unter der Einwirkung der Bacteridien und während ihrer Entwicklung bildet“. Dieser Stoff soll den Tod des Tieres verursachen. Der Abschnitt über den Filtrationsversuch sei ausführlich zitiert, da er eine genauere Beschreibung des verwandten Filtrationsgerätes gibt. Es handelt sich um den Nachweis des spezifischen chemisch wirkenden Stoffes der Milzbrandbacteridien:

„Um die Frage zu behandeln, ob er in den thierischen Flüssigkeiten von an Milzbrand verstorbenen Thieren in genügender Menge vorhanden sei, um bei einem gesunden Thiere den Tod zu bewirken, wurden Versuche gemacht, die Bacteridien von diesen Flüssigkeiten zu trennen. Dieses gelang auch vollständig durch Filtration durch die Zahn'schen Thonzellen, vermöge der Bunsen'schen Luftpumpe. Die Zahn'schen Tonzellen sind Cylinder von ungebranntem weissem Thon, die unten durch dieselbe Masse verschlossen sind. Beim Gebrauch werden sie oben durch einen luftdicht schliessenden, durchbohrten Kautschukpfropfen, die grösseren durch Kautschukklappen verschlossen. Durch die Oeffnung an ihrem Verschluss werden sie mit der Bunsen'schen Luftpumpe in Verbindung gesetzt, die man also vermöge der Wasserleitung beliebig lange in Thätigkeit erhalten kann. Hiedurch ist man im Stande, den Luftdruck in der Thonzelle um 50—60 Centimeter Quecksilber geringer zu erhalten, als der Druck der Atmosphäre ist. Stellt man die Cylinder zuvor in eine beliebige Flüssigkeit, so wird diese unter dem Drucke einer mehrere Decimeter hohen Quecksilbersäule durch die Poren des Thons hindurch in das Innere der Zelle hineingepresst. Hiemit ist es möglich, sonst nicht filtrirbare, namentlich organische Flüssigkeiten, so besonders Blut und Milch zu filtriren. Zur Filtration der Bacteridien-haltigen Flüssigkeit wurde eine kleine Zelle hergerichtet, in einen Glaszylinder gesetzt und in diesen, also zwischen seine Wandungen und die der Thonzelle die Flüssigkeit gegossen. Nachher wurde die Luftpumpe in Thätigkeit gesetzt und liess man sie die Nacht über gehen. Am Morgen war die Flüssigkeit filtrirt. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich die im Innern der Thonzelle vorhandene Flüssigkeit frei von Bacteridien, während die äusseren Wandungen der Zelle damit bedeckt waren.“

In einer Nachschrift gibt KLEBS selbst einige Erläuterungen zu den auf seine Veranlassung vorgenommenen Milzbrandversuchen — um ihre Tragweite festzustellen. — Dabei findet sich bezüglich der Möglichkeit, die Rolle der fraglichen Bacteridien zu bestimmen, gegenüber DAVAINÉ der Satz:

„Der Unterschied der von DAVAINÉ versuchten Methode und der unsrigen beruht daher darauf, daß, während D. die Bacterien zu isoliren wünschte, wir vorzogen, die Flüssigkeit von den Bacterien zu befreien; das letztere ist nach unserer Methode sehr leicht möglich, während das erstere absolut unmöglich ist.“

Es wird aufgefallen sein, daß in jedem Zitat über die Filtrationsversuche ausdrücklich auf ZAHN als den Urheber der Methode hingewiesen ist. Die Stelle der KLEBS'schen Arbeit sagte: „Mittels der BUNSEN'schen Luftpumpe wurden nach der zuerst von ZAHN angewandten Methode pilzhaltige Flüssigkeiten durch Tonzylinder filtrirt.“ Aus diesem Wortlaut scheint deutlich hervorzugehen, daß die Methode, „pilzhaltige“ Flüssigkeiten durch Tonzylinder zu filtriren, von ZAHN nicht nur angeregt, sondern auch angewandt wurde. Ob es sich bei diesem Autor ZAHN um den Dr. ZAHN¹ aus Bergzabern handelt, von dem einige Zeilen weiter oben in der betreffenden Arbeit KLEBS mitteilt, daß er sich gegenwärtig in seinem Laboratorium ebenfalls mit dem Mikrosporon septicum als Erreger von Eiter und Fieber beschäftigt, kann nur vermutet werden. In seiner Dissertation: „Zur Lehre von der Entzündung und Eiterung,

¹ Im Gegensatz zur Angabe von KLEBS — „Dr. ZAHN aus Bergzabern“ — findet sich in der Dissertation die Angabe F. WILH. ZAHN aus Germersheim, Deutschland.

mit besonderer Berücksichtigung der durch das *Microsporon septicum* hervorgerufenen Erscheinungen“ findet sich kein Anhalt über eigene frühere Filtrationsexperimente. Auch sonst blieben eingehende Nachforschungen in der Literatur leider ohne Ergebnis.

6 Jahre später berichtet PASTEUR in der Académie des Sciences über Versuche, die er gemeinsam mit JOUBERT über den Milzbrand vorgenommen hat. In der Veröffentlichung „Étude sur la maladie charbonneuse“ wird die Ursache der Erkrankung diskutiert: Ferment, Virus, Bakterium. In bezug auf die von ihnen ihrer Auffassung nach erstmalig durchgeführten Filtrationsversuche heißt es darin:

»Les expériences suivantes écartent complètement la première hypothèse, celle d'un ferment soluble. Qu'on vienne à filtrer les liquides des cultures chargées de bactéries ou le sang charbonneux lui-même, pris sur l'animal charbonneux qui vient de mourir, et qu'on inocule simultanément les liquides non filtrés et ces mêmes liquides filtrés, on constate que l'inoculation d'une goutte du liquide charbonneux avant la filtration amène rapidement la mort, tandis que l'inoculation de 10, 20, 30, 40 et 80 gouttes du liquide filtré est absolument sans effet. Sans aucun doute, si cette expérience si simple et si probante n'a jamais été faite, c'est que la filtration dont je parle est une opération des plus délicates et des plus difficiles. Les moyens ordinaires sont tout à fait inefficaces; il s'agit de filtrer, en effet, des liquides tenant en suspension des filaments et des germes dont les plus petits n'ont pas plus d'un millième de millimètre de diamètre. Après bien des essais infructueux, nous y sommes arrivés avec une perfection qui ne laisse rien à désirer.«

In einer zweiten Mitteilung der beiden Autoren: „Charbon et septicémie“ spricht PASTEUR näher über seine Filtrationsmethode:

»Dans ma communication du 30 avril j'ai dit que nous avons trouvé un mode de filtration (il consiste dans l'emploi du plâtre et de l'aspiration par le vide) et qui est si sûr, que du sang charbonneux rempli de bactéries n'en contient plus une seule après qu'il a été filtré, ni germes quelconques.«

Er verwandte danach ein Gipsfilter und filtrierte unter Anwendung des Vakuums. Wenn also PASTEUR und JOUBERT auch nicht das Verdienst gebührt, als erste Bakterien aus einer Flüssigkeit abfiltriert zu haben, — ROBERT KOCH sagte zu diesen Versuchen:

„Trotzdem nun also die Frage, ob Bacillen und Krankheitsstoffe eins sind, soweit als möglich gelöst und eigentlich als abgetan zu betrachten war, tritt plötzlich PASTEUR auf, filtrierte von neuem Milzbrandblut durch Tonzellen und impft mit dem Filtrat oder dem Rückstand mit demselben Erfolg wie vor ihm KLEBS . . .“,

— so hat doch PASTEUR im Anschluß daran wohl das erste brauchbare fabrikmäßig herzustellende Bakterienfilter entwickelt. Es handelt sich um die dann später nach seinem Schüler CHAMBERLAND genannten Kerzen aus Porzellanmasse, die dieser zunächst als Trinkwasserfilter 1884 der Académie des Sciences vorführte, wobei er auf die Verwendung dieser Filter in PASTEURS Laboratorium zur Trennung der Bakterien von ihrem Kulturmedium hinweist, die ihn zur Erprobung der Filter für die Zwecke der Trinkwasserfiltration veranlaßte. 7 Jahre später gibt NORDTMEYER 1891 in einer Arbeit: „Über Wasserfiltration durch Filter aus gebrannter Infusorienerde“, ein neues Filter bekannt und empfiehlt es ebenfalls zur Trinkwasserfiltration. Es handelt sich dabei um die ersten später als BERKEFELD-Filter bekannten Filter. Diese Parallelität zu CHAMBERLAND dürfte aus einer inzwischen übertrieben erkannten Angst vor Trinkwasserinfektionen, die in dieser ersten bakteriologischen Ära herrschte, erklärlich sein. War schon PASTEUR in der Beurteilung der Filtrationsmöglich-

keiten sehr optimistisch, so tritt der Glaube an die Sicherheit der Filtrationsmethodik bei BITTER, der die BERKEFELD-Filter gleichzeitig mit NORDTMEYER speziell für die Zwecke des bakteriologischen Laboratoriums untersuchte, noch mehr in Erscheinung. BITTER schreibt:

„Was nun die Resultate der Versuche anlangt, so ist vor allem zu bemerken, daß jeder Kieselgurkörper, sowohl der weniger durchlässigen, wie der durchlässigen Sorte, stets ein keimfreies Filtrat gab, mochte die zur Filtration benutzte Probe auch noch soviel Bakterien enthalten. Selbst die kleinsten bis jetzt bekannten Bakterien, die Bacillen der *Mäuse-septicämie*, werden, wie ich noch speziell feststellte, mit Sicherheit zurückgehalten. Ob das Filtrat keimfrei war, wurde in rigorosester Weise derart ermittelt, daß jedesmal je 1 ccm des Filtrates zu 10 Röhrchen mit 10 ccm Bouillon zugefügt, und diese Bouillon im Brütöfen bei 35° mehrere Tage beobachtet wurde. Die Bouillon blieb ausnahmslos steril. Zu gleicher Zeit wurden auch noch öfter Gelatine- und Agarplatten vom Filtrat angelegt, welche ebenfalls dessen absolute Keimfreiheit bestätigten.“

Mit den CHAMBERLAND- und BERKEFELD-Kerzen standen so die ersten brauchbaren Filter zur Verfügung. Damit gewann die Filtration in der mikrobiologischen Technik immer größere Bedeutung. Es konnte der Versuch, den Wirkungsmechanismus der Bakterien zu analysieren, weiter getrieben werden. Toxindarstellung, Fermentversuche, die Beantwortung bestimmter biochemischer Fragen konnte in Angriff genommen werden. Alle diese Versuche führten immer mehr zu der Überzeugung, daß man generell die Mikroorganismen aus ihren Medien heraus so abtrennen kann, daß nichtinfektiöse Filtrate und infektiöse Rückstände erhalten werden. Versuche, bei denen trotz Verwendung normalerweise steril filtrierender Filter die Filtrate Wachstum zeigten, wurden als Versuchsfehler angesehen, für deren Erklärung man ja eine Reihe von Möglichkeiten besitzt. So stand man der ersten Feststellung infektiöser Agenzien, die unbestreitbar regelmäßig in der Lage waren, sterile Filter zu passieren, zunächst mit einer gewissen Ratlosigkeit gegenüber. Die Filtrierbarkeit als eine rein methodische Eigenschaft wird so zu dem namengebenden Merkmal einer bestimmten Gruppe von Krankheitserregern. Es beginnt sehr langsam die Zeit der Virusforschung. An ihrem Anfang stehen die Filtrationsexperimente eines IWANOWSKY und BEYERLINGK, vor allem aber die von LÖFFLER und FROSCHE zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. Die ersten und in vielen Fällen grundlegenden Untersuchungen dieses neuen mikrobiologischen Forschungsgebietes wurden mit Hartfiltern vorgenommen. Schon relativ bald aber wurden die in der Kolloidforschung entwickelten Ultrafilter herangezogen. Hier waren es später vor allem die Arbeiten von BECHHOLD und seinen Mitarbeitern über Ultrafiltration, die mit zunächst wenigstens angenäherten Größenbestimmungen durch Filtration vermittels in ihrer Porenweite abgestufter Kollodiummembranen die Virusforschung förderten. Filtrationsexperimente waren es auch, die D'HÉRELLE zu seinem Nachweis des bakteriolytischen Agens führten. In der ersten Veröffentlichung „Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques“ weist er auf die ebenso einfache wie elegante Methode hin:

»L'isolement du microbe anti-Shiga est simple: on ensemence un tube de bouillon avec quatre à cinq gouttes de selles, on place à l'étuve à 37° pendant 18 heures, puis on filtre à la bougie CHAMBERLAND L₂ . . .«

Hatten die in den 80er und 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts im größten Stil durchgeführten Filtrationsversuche zuerst zu der begründeten Über-

zeugung geführt, daß die Filtration durch die gebräuchlichen Filtermedien gestattet, die Bakterien mit Sicherheit zurückzuhalten, so tauchte wohl auch unter dem Eindruck der Ergebnisse der Virusforschung der Gedanke auf, daß visible, durch Filter zurückzuhaltende Mikroben filtrierbare invisible Stadien besitzen können. SCHAUDINN dürfte wohl der erste sein, der 1904 für Protozoen das Vorkommen derartiger filtrierbarer Stadien vermutet hat. Mit FONTÈS (1910) beginnt jedoch erst für die Bakterien die Kette der Behauptungen über das Vorliegen filtrierbarer Formen, eine Kette, die auch bis heute noch nicht abgerissen ist, trotzdem bisher keine einzige der zahllosen Feststellungen und Behauptungen allgemein anerkannt worden wäre.

Mängel der fabrikmäßig hergestellten Filterkerzen führten zu Versuchen, im Laboratorium selbst bessere und zuverlässigere Sterilfilter herzustellen. HESSE und HEIM waren die ersten, die brauchbare Asbestfilter anfertigten. Zahlreiche Vorschläge, andere Materialien, wie Kieselgur, Kaolin, Kohle, Kreide als Filtermedien zu verwenden, folgten. Die guten Ergebnisse bei der Filtration durch sorgfältig hergestellte Asbestfilter legten es nahe, Filter aus diesem Material fabrikmäßig herzustellen. Nach Überwindung großer Schwierigkeiten gelang es 1915 SCHMITTHENNER in den *Seitz*-Werken, derartige Filter als Trinkwasserfilter zur keimfreien Filtration für den Armeegebrauch zu entwickeln, zumal auch in der Kellereiindustrie zum Klären trüber Weine schon beachtliche Erfahrungen bei der Verwendung von Asbest als Filtermittel gesammelt worden waren. Das prinzipiell Neue dieser Filter besteht darin, daß die Filterschicht bis zu ihrer Erschöpfung benutzt und dann durch eine neue ersetzt wird. Diese Entkeimungsschichten sind auch insofern von Interesse, als es mit ihnen erstmalig möglich war und ist, Sterilfiltrationen in größtem Stil durchzuführen.

Es lag nahe, bei der prinzipiellen Bewährung von Filtermembranen aus organischem Material, diese auch fabrikmäßig herzustellen und für die Sterilfiltration zu verwenden. Hier waren es ZSIGMONDY und BACHMANN, die in den Jahren 1916—1918 Filtermedien aus Cellulosederivaten entwickelten. Diese Membranfilter sind Filter, bei denen unter günstigen Bedingungen, nicht wie bei allen bisher vorhandenen (unter Ausschluß der niemals für die Bakterienfiltration bedeutungsvollen Ultrafilter) die Adsorptionswirkung des Filtermediums, sondern vielmehr die unter dem Teilchendurchmesser liegende Porenweite für das Zurückhalten von Keimen verantwortlich zu machen war. Die in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewinnende Virusforschung verlangte zur Bestimmung des Teilchendurchmessers der einzelnen Virusarten die Herstellung von Filtermembranen mit möglichst gleichmäßiger und stets reproduzierbarer Porengröße. Hier dürften die von ELFORD und seinen Mitarbeitern in den letzten Jahren entwickelten Gradocolmembranen die für die genannten Zwecke zuverlässigsten Filter sein. Die schwierige Technik ihrer Herstellung stand bisher leider ihrer allgemeinen Anwendung sehr entgegen, sie dürften aber auch für bestimmte bakteriologische Aufgaben mit Vorteil zu verwenden sein.

Es war schon im Anfang bei der Besprechung einer Arbeit von SCHRÖDER und von DUSCH 1854 auf die Absicht der Autoren hingewiesen worden, neben anderen Filtermedien auch Glaspulver, allerdings nur zu Luftfiltrationen zu verwenden. Die im Jahre 1923 von P. H. PRAUSNITZ im *Jenaer Glaswerk Schott & Gen.* entwickelten Glasfilter aus zusammengesinterten Glaskörnchen

ließen, nachdem die großen prinzipiellen Vorzüge der je nach Verwendungszweck in passend geformte Glasmäntel absolut randdicht eingeschmolzenen Glasfilterplatten der verschiedensten, in großen Grenzen beliebig abstufbaren Porositäten erwiesen waren, auch an die Herstellung bakteriedichter Glasfilterplatten denken. Nach Überwindung großer Schwierigkeiten konnten die ersten brauchbaren bakteriedichten Glasfilter 1935 hergestellt werden, bei denen allerdings die Filtrationsgeschwindigkeit anfangs relativ gering war. Bei diesen Filtern wird, was prinzipiell neu war, jedes einzelne Filter vor Verlassen des Werkes auf seine maximale Porenweite geprüft. Seit dieser Zeit wurden sowohl die Eigenschaften der Filter als auch das zur Bestimmung der maximalen Porenweite dienende Prüfverfahren weitgehend verbessert.

III. Grundsätzliches über Bakterienfiltration.

Jede Filtration besteht allgemein gesprochen in einer Abtrennung von Teilchen aus ihrem Medium (Flüssigkeit oder Gas) durch geeignetes poröses Material, das die festen Teilchen zurückhält und das Medium hindurchtreten läßt. Die Bakterienfiltration nimmt im Rahmen der gesamten Filtrationsprobleme betrachtet eine Sonderstellung ein, und zwar durch die extreme Höhe der Anforderungen, die bei ihr gestellt werden. Wenn es z. B. beim chemischen Arbeiten in fast allen Fällen genügt, ein makroskopisch klares Filtrat zu erhalten, so ist es völlig unwesentlich, wenn vereinzelte Teilchen der Trübe das Filtermedium passiert haben. Dies wird besonders am Anfang der Filtration der Fall sein, ehe auf dem Filter die im wesentlichen für den Filtrationsvorgang notwendige Filterkuchenbildung eingesetzt hat. Bei fast allen Filtrationsprozessen im Laboratorium und in der Technik wird die Filtration mit porösen Medien durchgeführt, deren Porenweite wesentlich größer als der Durchmesser der abzufiltrierenden Teilchen ist. Auf der Filteroberfläche selbst bildet sich, nachdem zunächst ein mehr oder minder großer Teil der Trübe das Filter passiert hat, ein Filterkuchen, der dann auf dem porösen Medium als Unterlage das eigentliche Filter bildet. Man geht deshalb bei der praktischen Durchführung der Filtrationen meist so vor, daß man den Filtratvorlauf nochmals auf das Filter gibt. Trotzdem passieren immer vereinzelte Teilchen das Filter und entziehen sich in den allermeisten Fällen dem Nachweis. Dies liegt an der Ungeeignetheit der chemischen Nachweismethoden, die nur die Bestimmung von Grenzkonzentrationen gestatten. Ganz anders liegen dagegen die Verhältnisse bei der Bakterienfiltration. Ein einziger Keim, der das Filter passiert, kann sich bei Vorliegen günstiger Bedingungen in kurzer Zeit im Filtrat so vermehren, daß dieses am Ende mehr Keime als das ursprüngliche Filtrat enthält. Hier liegt also im Gegensatz zur Bestimmung einer Grenzkonzentration ein gewisses „Alles-oder-Nichts-Prinzip“ vor. Auch gegenüber der Virusfiltration bestehen gewisse Unterschiede. Wenn auch in vereinzelten Fällen eine Infektion mit nur einem Virusteilchen möglich ist, so dürfte doch im wesentlichen bei der Auswertung der Viruskonzentration im Tierexperiment wiederum nur eine Grenzkonzentration, vor allem infolge spezifischer Abwehrmaßnahmen des Organismus, feststellbar sein.

Die Forderung, vom ersten Augenblick der Filtration an jeden Keim mit absoluter Sicherheit zurückzuhalten, stellt ganz erhebliche Ansprüche an den

für die Sterilfiltration maßgeblichen Faktor, nämlich die maximale Porenweite im Filtermedium. Es ist leicht einzusehen, daß es in einem Filter nicht auf eine Durchschnittsporenweite oder mittlere Porenweite ankommt, vielmehr auf den Durchmesser *der weitesten Pore*; es ist vielleicht besser hier statt Durchmesser „Größe“ zu sagen, da der für die Sterilfiltration maßgeblichste Faktor der maximalen Porenweite nicht als eine reine Längenangabe aufzufassen ist. Wenn z. B. in einer Filterkerze eine einzige Pore das Durchtreten eines Keimes erlaubt, dann ist die Bakteriendichte des gesamten übrigen Porensystems zwecklos. Daß das Vorhandensein einer einzigen weiten Pore in einer sonst bakterienreichen Kerze mit den sich daraus ergebenden Folgerungen nicht nur eine schöne theoretische Überlegung ist, zeigt ein später zu besprechendes experimentell geprüftes Beispiel. Die mittlere Porenweite, die für die Filtrationsleistung eines Filters maßgebend ist, und für die diese direkt als ein Maß genommen werden kann, ist also zur Prüfung bzw. Klassifikation von Filtern, die zur Sterilfiltration dienen sollen, unbedingt abzulehnen, soweit nicht, und das muß nach allem bisher Bekannten verneint werden, in jedem Falle mit Sicherheit zutreffende Beziehungen zwischen mittlerer und maximaler Porenweite vorliegen. Vielleicht machen die Gradocolmembranen von ELFORD eine Ausnahme. Nach eigenen Messungen und allen Erfahrungen, die gesammelt werden konnten, müssen auch die Jenaer Ganzglasbakterienfilter als sehr gleichmäßig im Verhältnis mittlerer zu maximaler Porenweite angesehen werden (vgl. Tabelle II, S. 323). Trotzdem wird bei jedem Filter die maximale Porenweite gemessen. Die Gradocolmembranen sind allerdings bisher fast nur auf dem Gebiet der Virusforschung verwandt worden. Wenn hier im wesentlichen die Bestimmung einer Grenzkonzentration bei der Auswertung der Filtrate festgestellt wird, so ist verständlich, daß, zumal diese Filter sicherlich die gleichmäßigsten ihrer Art darstellen, aus der mittleren Porenweite eine Virusgrößenbestimmung vorgenommen werden kann.

Neben der Filtrationsleistung als einem Ausdruck für die mittlere Porenweite wird vereinzelt auch eine Beurteilung von Filtern auf Grund mikroskopischer Ausmessungen von Filterporen an Dünnschliffen, wie es z. B. PERAGALLO (1) beschreibt, vorgenommen. Es liegt auf der Hand, daß so nur ganz allgemeine Überblicke über die Durchschnittsfilterstruktur einer bestimmten Filterart gewonnen werden können, ohne daß eine irgend brauchbare Kontrollmöglichkeit dadurch gegeben wäre. Es bleibt nichts anderes übrig, wie noch an Hand von experimentellen Ergebnissen zu zeigen sein wird, als jedes einzelne Bakterienfilter sorgfältig auf seine maximale Porenweite hin zu untersuchen, wenn man die größtmögliche Sicherheit für die Sterilität von Filtraten erhalten will.

Die Bestimmung der maximalen Porenweite ist jedoch nur an Filtern mit weitgehend starrer Struktur möglich. Die von HEIM eingeführte Aufteilung der Bakterienfilter in „Hartfilter“ und „Weichfilter“ gibt, wie auch die verschiedene Einordnung einzelner Filterarten von seiten einiger Autoren beweist, keine ganz zuverlässige Einteilungsmöglichkeit, wenn sie auch durch die Kürze und Prägnanz des Ausdrucks besticht. Man unterscheidet wohl richtiger zwischen starren Filtern und Lockerfiltern, je nach dem das Filtermedium ein starres Gefüge besitzt, oder aus einzelnen, im Filter gegeneinander verschieblichen Teilchen zusammengesetzt ist. Die starren Filter unterteilt man dann zweckmäßig in anorganische und organische, z. B. CHAMBERLAND-Kerzen auf der

einen Seite und Kollodiummembranen auf der anderen Seite. Bei diesen letzteren ist zwar das Porensystem nicht undeformierbar (durch Filtrationsdruck einerseits, andererseits durch Quellung und Schrumpfung), bei normaler Beanspruchung jedoch hinreichend konstant. Diese starren Filter gestatten die Bestimmung der maximalen Porenweite nach einem ursprünglich von BARUS und dann von BECHHOLD, sowie von BIGELOW und BARTELL angegebenen Verfahren. Die Bestimmung erfolgte so, daß durch das mit Flüssigkeit erfüllte und überschichtete Porensystem ein Gasstrom gepreßt wird. Der Druck, bei dem die erste Gasblasenkette in der überstehenden Flüssigkeit erscheint, gestattet die Bestimmung der maximalen Porenweite. Es ist offensichtlich, daß bei Lockerfiltern, bei denen eine Verschiebung der Teilchen gegeneinander möglich ist, diese Bestimmung nicht vorgenommen werden kann. Man ist bei ihrer Herstellung nur auf die öfters täuschende praktische Methodik angewiesen, nach der sich erfahrungsgemäß bakterienrichte Filter herstellen lassen. Außerdem wird man durch Verwendung hinreichend dicker Schichten eine möglichst große Sicherheit anzustreben versuchen.

Wenn bei einem Bakterienfilter die tatsächliche Sterilität des Filtrates auch die entscheidende Rolle spielt, so interessiert es doch vor allen Dingen in der praktischen Verwendung eine möglichst hohe Filtrationsgeschwindigkeit bzw. eine möglichst große Filtrationsleistung zu erreichen. Dieses Ziel ist jedoch wiederum von einer Reihe von Faktoren abhängig. Sieht man einmal vom Nächstliegenden, nämlich der Vergrößerung der filtrierenden Fläche ab, so kommt wohl vor allem die Porenweite des Filters in Frage. Es liegt klar auf der Hand, daß für eine bestimmte Filterart dann ein Optimum an Filtrationsleistung erreicht werden kann, wenn die mittlere Porenweite des Filters sich der maximalen Porenweite, die noch ein steriles Filtrat ergibt, möglichst nähert. Wird auf hohe Leistung eines Sterilfilters Wert gelegt, dann muß aber auch vor allem die Filtration so geleitet werden, daß das Filter nicht über Gebühr beansprucht wird. Man darf nicht verlangen, daß das gleiche Filtermedium z. B. ein stark getrübbtes Filtrat klärt und gleichzeitig in großen Mengen steril filtriert. Will man die Leistung des Sterilfilters voll ausnutzen, dann muß man ihm möglichst weitgehend vorgeklärte Lösungen zuführen, so daß es dann nur noch die Aufgabe hat, die der Vorreinigung entgangenen geringen Keimmengen abzufangen.

IV. Allgemeines über Filter und Filtergeräte.

Wohl nur in den seltensten Fällen läßt man steril zu filtrierende Lösungen unter ihrem eigenen hydrostatischen Druck durch ein Filter treten. Die Filtrationsleistung ist in diesem Falle meist sehr gering, so daß nur eine entsprechend lange Filtrationsdauer zu genügenden Filtratmengen führt. Dies kann aber den Nachteil haben, daß Keime unter ungünstigen Bedingungen das Filter durchwachsen können. Bei der Trinkwasserfiltration und der Gewinnung durch Filtration sterilen Alkohols hat man die Filtration unter eigenem Druck vorgeschlagen. Dabei empfiehlt es sich, den Vorratsbehälter möglichst hoch aufzustellen, so daß die zu filtrierende Lösung in hoher Säule über dem Filter steht. Normalerweise wendet man zur Filtration zusätzliche Druckdifferenz am Filter an. In der Praxis beschreitet man die beiden zur Verfügung stehenden Wege: Filtration unter Vakuum und Filtration unter Überdruck.

Die Filtration unter Vakuum, bei der im höchsten Falle eine Druckdifferenz von einer Atmosphäre zur Anwendung gelangen kann, hat sich sicher vor allem deshalb überall eingebürgert, weil zu ihrer Durchführung die in praktisch jedem Laboratorium vorhandene Wasserstrahlsaugpumpe genügt. Die Einfachheit ihrer Durchführung ist jedoch auch ihr einziger Vorzug. Ihr stehen an sich, wenn sie sich auch im Laufe der Zeit fest eingebürgert hat, grundsätzliche Nachteile entgegen. Die Filtration muß in ein steriles unter Vakuum stehendes Aufnahmegefäß hinein erfolgen. Praktisch bei allen Filtern und Apparaturen muß immer mit dem Eindringen keimhaltiger Flüssigkeit und auch Luft unter

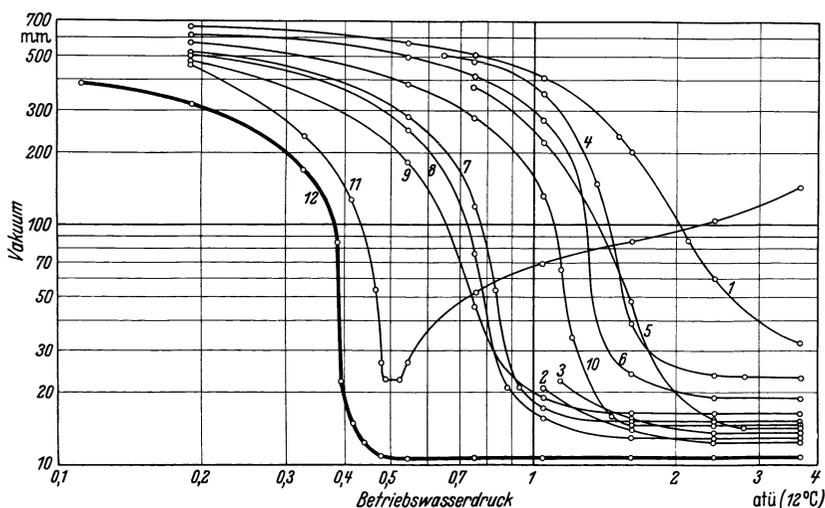


Abb. 1. Erzielbare Vakua mit Wasserstrahlpumpen bei verschiedenem Betriebswasserdruck. Kurven 1—11 mit Glas-Wasserstrahlpumpen, Kurve 12 mit Wasserstrahlpumpe nach HÖPPLER.

Einfluß des Vakuums an den Befestigungsstellen des Filters bzw. an den Dichtungsstellen der Aufnahmegefäße gerechnet werden. Eiweißhaltige und auch sonst schäumende Lösungen lassen sich bei Vakuumfiltration oft nur unter Schäumen filtrieren, so daß in vielen Fällen eine volle Ausnutzung des Unterdruckes unmöglich gemacht wird. Bei der Filtration von Flüssigkeiten mit hohem Dampfdruck, Alkohol, Äther usw., können ganz erhebliche Filtratverluste durch Absaugen der Flüssigkeitsdämpfe auftreten. In diesen Fällen hat es sich sehr bewährt, die Filtration bei stehendem Vakuum durchzuführen, d. h. nach Evakuieren des Aufnahmegefäßes wird z. B. durch Schließen eines Hahnes von der Saugleitung abgeschaltet, so daß die Filtration nun in das evakuierte Gefäß hinein erfolgt, ohne daß die entstehenden Dämpfe abgesaugt werden. Bei der Sterilfiltration von 100 ccm Alkohol in eine kleine Saugflasche unter laufendem Vakuum konnte ein Verlust von 25% festgestellt werden. Bei Filtration unter stehendem Vakuum war praktisch kein Verlust festzustellen. Zur Erzeugung des zur Filtration notwendigen Vakuums finden im wesentlichen Wasserstrahlpumpen, seltener Ölpumpen Verwendung. In vielen Fällen wird dann, wenn über mangelnde Filtrationsleistung geklagt wird, der Pumpe die Schuld geben. Die meistgebrauchten gläsernen Wasserstrahlpumpen sind infolge der bei der glasbläserischen Herstellung nicht mit der notwendigen Präzision

herstellbaren Düsen zur Erreichung des theoretisch möglichen Unterdruckes ungeeignet. Wasserstrahlpumpen aus Metall, wie z. B. die Niederdruckpumpe nach HÖPPLER, sind wesentlich zweckmäßiger. Diese Wasserstrahl-

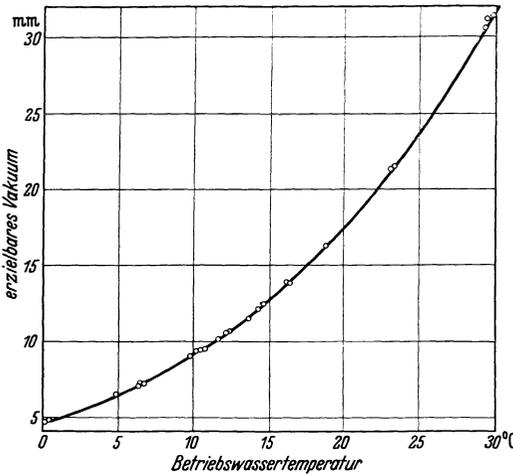


Abb. 2. Mit Wasserstrahlpumpen erzielbare Vakua in Abhängigkeit von der Betriebswassertemperatur.

pumpe nach HÖPPLER gestattet noch bei einem Betriebswasserdruck von 0,5 Atmosphären das theoretisch mögliche Vakuum zu erreichen, während bei den meisten gläsernen Wasserstrahlpumpen dazu mindestens 2—3 atü Druck notwendig sind, wie das Diagramm Abb. 1 zeigt. Während normalerweise bei den gläsernen Wasserstrahlpumpen schon bei einem auf 1,5—2 atü verminderten Druck, z. B. wenn an benachbarten Zapfstellen Wasser entnommen wird, ein Rückschlagen des Wassers in die Saugleitung eintritt, so findet erst bei 0,38 atü Wasserdruck bei der HÖPPLERSchen Niederdruckpumpe ein Zurückschlagen des Wassers in den Rezipienten statt.

Wenn normalerweise bei hohem Betriebswasserdruck gläserne Wasserstrahlpumpen also an sich durchaus brauchbar sind, so sind jedenfalls Niederdruckpumpen aus Metall dann vorzuziehen, wenn, z. B. in hochgelegenen Laboratorien, der Betriebswasserdruck nur noch 1 bis $1\frac{1}{2}$ Atmosphäre beträgt.

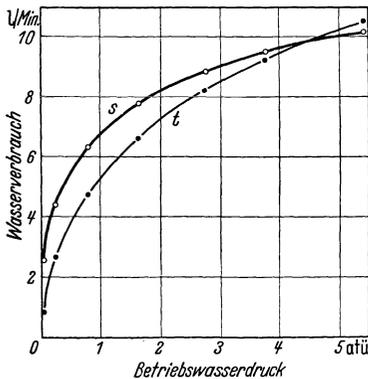


Abb. 3. Wasserverbrauch Liter/Min. einer HÖPPLER-Wasserstrahlpumpe bei verschiedenen Betriebswasserdrücken. Kurve *t* beim Saugen gegen 760 mm, Kurve *s* gegen 12 mm Luftdruck.

Die mit der Wasserstrahlpumpe zu erzielenden Vakua sind von der Temperatur des Betriebswassers abhängig. Abb. 2 stellt die Beziehung zwischen erzielbarem Vakuum in Millimeter und Betriebswassertemperatur in Grad Celsius dar. Bei einer Wassertemperatur von 15—20° sind also Vakua von etwa 13—18 mm Hg möglich. Es interessiert für den Betrieb einer Wasserstrahlpumpe der Wasserverbrauch. Abb. 3 stellt kurvenmäßig für eine Niederdruckpumpe nach HÖPPLER den Wasserverbrauch in Litern pro Minute dar; Kurve *t* beim Saugen gegen 760 mm, Kurve *s* gegen 12 mm Luftdruck bei verschiedenem Betriebswasserdruck.

Bei Verwendung von Wasserstrahlpumpen zum Evakuieren empfiehlt es sich dringend, vor das Filtrataufnahmegefäß eine Pufferflasche und ein Rückschlagventil vorzuschalten. Man achte auch im allgemeinen besonders darauf, daß alle Flaschen, die evakuiert werden sollen, eine hinreichende Wandstärke und keine scharfen Kanten besitzen. Abb. 4 zeigt z. B. die zweckmäßige Bodenform einer zu evakuierenden doppelt tubulierten Flasche zur Aufnahme von Trockenmitteln bei

der Verwendung von Ölpumpen. Rückschlagventile haben nur dann praktisch Sinn, wenn sie auch in jedem Falle funktionieren und sich nicht aus irgendwelchen Gründen verklemmen und festsetzen können und dadurch das Wasser zurücktreten lassen. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich, wegen der Durchsichtigkeit des Materials und der dadurch möglichen Kontrolle stets Rückschlagventile aus Glas zu verwenden, wie z. B. das in Abb. 5 a und b gezeigte Rückschlagventil nach KAPSENBERG (1).

Sollte sich der Schwimmer, der beim Rücklauf des Wassers aus der Wasserstrahl-
luftpumpe schnell die konische Hülse des Hahnes abschließt und damit den hinter dem Rückschlagventil gelegenen Teil der Vakuumleitung vor dem Eindringen des Wassers schützt, bei einem neuerlichen Evakuieren nicht sofort wieder in die Ausgangsstellung zurückbegeben, so kann durch Drehen des Hahnes um 90°,



Abb. 4. Flasche mit abgerundetem Boden für Trockenmittel (Kieselgel).

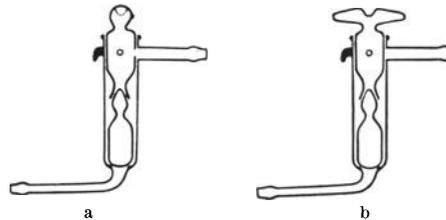


Abb. 5 a und b. Rückschlagventil nach KAPSENBERG.

bis sich die im Hahn befindliche Öffnung mit einem im vertikalen Außenrohr angebrachten Loch deckt, die Außenluft den Ventilkegel niederdrücken, ohne daß dabei das Vakuum gestört wird. Danach wird der Hahn wieder zurückgedreht.

Zur Messung des Filtrationsdruckes dienen im wesentlichen offene Quecksilbermanometer. Nimmt man gewöhnliche Glasrohre zu ihrer Herstellung, so muß, was jedoch meistens nicht geschieht, bei der Feststellung des herrschenden Unter- oder Überdruckes der Abstand der beiden Menisken bestimmt werden und nicht nur der Abstand des einen Schenkels vom Nullpunkt. Es ist dies bei genaueren Messungen, insbesondere bei der Bestimmung von Filterporenweiten nach dem Blasendruckverfahren aus dem Grunde notwendig, weil infolge des immer ungleichmäßigen Rohrdurchmessers und der dadurch bedingten verschiedenen Volumina in verschiedenen Rohrabschnitten zum Teil erhebliche Fehler entstehen können, wenn man nur den Abstand eines Schenkels vom Nullpunkt bestimmt und verdoppelt bzw. direkt den doppelten Wert an der Manometerskala anschreibt. Es konnte schon festgestellt werden, daß sich Differenzen bei der Bestimmung von Filterporenweiten auf diesen Manometerfehler zurückführen ließen. Verwendet man dagegen als Manometerröhren Jenaer KPG-Rohre, so treten diese Schwierigkeiten, da das KPG-Rohr auf seiner ganzen Länge eine Genauigkeit des inneren Durchmessers von $\pm 0,01$ mm besitzt, nicht auf. Der bei der Filtration herrschende Unter- oder Überdruck wird zu meist in Millimeter Quecksilber angegeben. Bei einem bestimmten Vakuum sagt aber die Angabe des absoluten Druckes z. B. 50 mm Hg nichts über die bei der Filtration herrschende Druckdifferenz aus, da diese ja noch von dem Barometerstand zur Zeit des Versuches bestimmt wird. Es ist also zweckmäßig, den Filtrationsdruck in Millimeter Quecksilber als Druckdifferenz Überdruck bzw. Unterdruck anzugeben.

Außer Wasserstrahl-Vakuumpumpen lassen sich auch mit Vorteil Ölpumpen verwenden, bei denen man fast immer auf Vakua von 1 mm Hg und darunter kommen kann. Es empfiehlt sich aber dringend, um das Pumpenöl vor Wasserdämpfen zu schützen, vor die Pumpe ein Gefäß mit Trockenmitteln vorzuschalten, zweckmäßig in der in Abb. 4 gezeigten Form. Da aber das beste Trockenmittel nur so lange seine Aufgabe erfüllen kann, als es noch nicht wassergesättigt ist, so empfiehlt sich besonders zur Füllung Kieselblaugel zu verwenden. Dieses Material ist in trockenem Zustand blau, wasserdampfbeladen dagegen rosa. Man kann auf diese Weise an dem langsamen Herabwandern der Grenze zwischen rosa und blau deutlich den Zeitpunkt feststellen, bei dem das Trockenmittel wieder regeneriert werden muß, was am einfachsten durch Erhitzen im Trockenschrank auf 180—200° geschieht. Dabei kehrt die blaue Farbe wieder zurück, so daß das Kieselblaugel praktisch unbegrenzt verwendet werden kann. Es wurde oben schon darauf hingewiesen, daß man bei der Vakuumfiltration auch unter stehendem Vakuum arbeiten kann. Auch dafür ist es zweckmäßig, eine entsprechende große Pufferflasche vorzuschalten, da ja für den Abfall des Vakuums bei der Filtration unter stehendem Vakuum neben der Ausscheidung gelöster Gase aus dem Filtrat das Verhältnis des evakuierten Gefäßvolumens zu der Filtratmenge maßgebend ist. Die Verlangsamung der Filtration durch den Druckabfall ist nur gering. Bei der Besprechung des Filtrationsgerätes von Abb. 15 (S. 296) wird das Ergebnis eines vergleichenden Filtrationsversuches bei laufendem und stehendem Vakuum mitgeteilt. Selbstverständlich ist Voraussetzung für Filtration unter stehendem Vakuum, daß alle Dichtungsstellen wirklich vakuumdicht sind und nicht z. B. an einem Gummistopfen vorbei Luft eingesaugt werden kann. Gerade bei der Sterilfiltration darf dies aber wegen der Gefahr der Luftinfektion schon auf gar keinen Fall eintreten. Solchen Fehlermöglichkeiten gegenüber besitzt die Filtration unter Überdruck grundsätzlich große Vorzüge.

Ehe auf einen Vergleich zwischen Druckfiltration und Vakuumfiltration näher eingegangen wird, soll kurz die für die Druckfiltration gebräuchlichste Möglichkeit der Druckerzeugung besprochen werden. Am einfachsten läßt sich im Laboratorium eine Fahrradpumpe zur Herstellung des für die Filtration notwendigen Überdruckes verwenden. Zweckmäßig versieht man das Anschlußstück der Fahrradpumpe mit einem passenden Gummischlauch, der über die Druckolive des Filtergerätes bzw. eines vorgeschalteten Windkessels aufgeschoben werden kann. Man achte besonders darauf, daß der Schlauch nicht zu kurz über die Olive gezogen wird, da sonst bei Überdruck an dieser Stelle leicht Undichtigkeiten auftreten. Ein Befeuchten des Ansatzstückes mit Glycerin, wie bei der Vakuumfiltration, ist nicht zu empfehlen, da kein Anbacken des Schlauches zu befürchten ist. Neben der Fahrradpumpe läßt sich mit Vorteil eine Wasserstrahl-Druckluftpumpe verwenden. Es ist jedoch einige Vorsicht geboten, da bei Schwankungen des Betriebswasserdruckes leicht unkontrollierbare Schwankungen des Filtrationsdruckes auftreten können. Mit Hilfe eines Glas-T-Stückes, das mit seinem langen Rohrteil in Quecksilber steht, läßt sich ein Höchstdruck einstellen. Bequemer als die Verwendung eines Wasserstrahlgebläses ist die Anwendung einer Preßluftbombe, wenn ein Ventil, das hinreichend feine Einstellmöglichkeiten besitzt, zur Verfügung steht. Für besondere Zwecke lassen sich Filtrationen unter Stickstoffatmosphäre bei Verwendung von

in Stahlflaschen komprimiertem Stickstoff durchführen. Die Vor- und Nachteile von Vakuum- und Druckfiltration, insbesondere bei der Bakterienfiltration, seien im folgenden kurz besprochen. Bei der Vakuumfiltration läßt sich das Filtrans kontinuierlich nachgießen. Die Filtration erfolgt in ein steriles evakuiertes Aufnahmegefäß mit beschränktem Fassungsvermögen. Was die Sterilität betrifft, so muß durchaus mit der Möglichkeit des Einsaugens von Keimen in das Filtrataufnahmegefäß gerechnet werden. Die Sterilisation der Filtrationseinrichtung muß möglichst so erfolgen, daß die Apparatur fertig zusammengesetzt sterilisiert wird, da es schwierig und unsicher ist, nachträglich Filter und Rezipient steril unter sterilen Bedingungen so zusammensetzen, daß die Apparatur vakuumdicht ist. Bei der Filtration unter Überdruck ist das Volumen

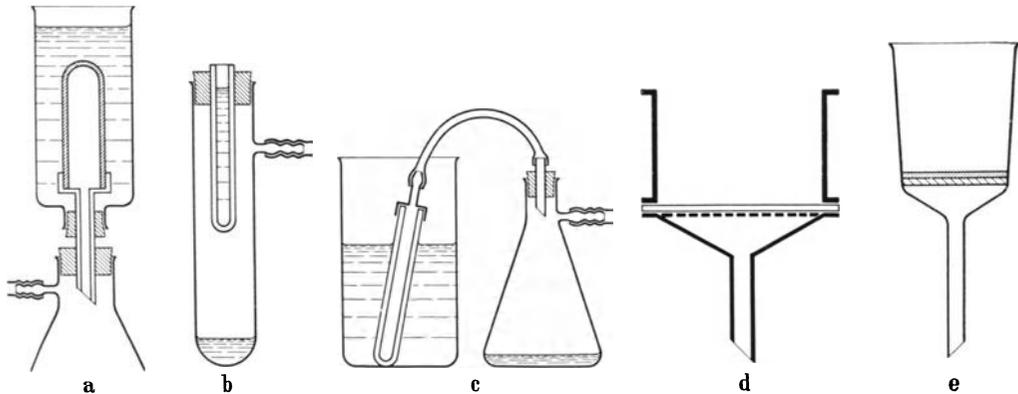


Abb. 6. a—c Montage von Filterkerzen, d Filtrationsgerät für Filterscheiben und Membranen, e Jenaer Ganzglasbakterienfilter G 5/3 (doppelschichtig).

des Filtrans durch den Druckbehälter beschränkt. Das Filtrat kann ohne Schwierigkeiten in sterile Gefäße aufgefangen werden, sofern nur ein Schutz gegen Infektion durch auffallende Luftkeime vorhanden ist. Das Filtrat läßt sich fortlaufend in beliebigen Portionen auffangen und eventuell getrennt weiter verarbeiten bzw. auf die Sterilität hin prüfen. Die Begrenzung der auf einmal ohne Nachfüllen zu filtrierenden Menge durch das beschränkte Volumen des Filters läßt sich dadurch umgehen, daß man einen Druckbehälter passender Größe mit dem Filter verbindet und die zu filtrierende Flüssigkeit unter Verwendung des Überdruckes, der ohnehin zur Filtration benötigt wird, in das Filter hinüber preßt. Je nach der Verwendung verschiedener Filterarten, Kerzenfilter, Filterscheiben, Ganzglasbakterienfilter, ergeben sich noch eine Reihe besonderer Fehlerquellen, was eine Infektion des Sterilfiltrates betrifft. Es ist in jedem Falle zweckmäßig, sich diese Möglichkeiten klarzumachen, da so Filtratinfektionen oft weitgehend vermieden werden können.

Abb. 6a, b und c zeigen drei Anordnungen zur Verwendung von Filterkerzen. a) Die Filterkerze befindet sich in einem Mantelgefäß, die Filtration erfolgt von außen nach innen (wie es grundsätzlich bei der Kerzenfiltration durchgeführt werden soll, um die Kerze besser reinigen zu können). Bei diesem Vorgehen bestehen für eine Infektion des Filtrates eine Reihe von Möglichkeiten. Einmal können an Rißstellen im Kitt zwischen Kerze und Kopfstück Keime unter Umgehung des eigentlichen Filtermediums in das Kerzeninnere und damit in

das Filtrat gelangen. Zweitens kann, wenn das Kopfstück der Kerze nicht sorgfältig im Kerzenmantel befestigt ist, Filtrans an dem Kopfstück entlang an die Stoßstelle zwischen Kopfstück und Stopfen des Auffangegefäßes gelangen und dort unter Einfluß des Vakuums eingesaugt werden. Gerade mit dieser Möglichkeit ist öfters zu rechnen. Ein Einsaugen von Keimen mit der Luft an der Stoßstelle zwischen Stopfen und Hals des Auffangegefäßes als Infektionsquelle ist zwar gegeben, scheint jedoch nicht allzu häufig vorzukommen, das Einsaugen keimhaltiger Flüssigkeit ist wesentlich gefährlicher. Die zweite Anordnung für Kerzen, Abb. 6 b wird sehr häufig angewandt, obwohl die Filtration von innen nach außen für die Reinigung der Kerze unzweckmäßig ist. Die zu filtrierende Flüssigkeit wird vorsichtig mit der Pipette in das Innere der Kerze eingeführt. Dabei ist unbedingt darauf zu achten, daß keine keimhaltige Flüssigkeit auf die Oberseite des Stopfens gelangt und eingesaugt wird. Die dritte Möglichkeit dürfte die sicherste sein. Wenn man vermeidet, daß die zu filtrierende Flüssigkeit zu hoch eingegossen wird und dann bis über die Einkittstelle der Kerze zu stehen kommt, dann kann die Flüssigkeit praktisch nur durch das Filtermedium in das Kerzeninnere und von da in die Filtrationsaufnahme flasche hinübergereißt werden. Zweckmäßig wählt man das Vorratsgefäß für die zu filtrierende Flüssigkeit nur so hoch, daß der Oberteil der Kerze nicht von der Flüssigkeit erreicht werden kann. Es war darauf hingewiesen worden, daß keimhaltige Flüssigkeit durch Risse in der Kittstelle zwischen Kopfstück und Kerze in das Filtrat gelangen kann. Mit dieser Fehlerquelle ist immer zu rechnen, wenn auch an sich diese Kittstellen, besonders bei geeigneter Behandlung der Kerze, bei der Sterilisation dichthalten sollen. Bei der Verwendung von Filtermembranen bzw. den SEITZschen Entkeimungsschichten sind immer zwischen dem Filtergerät und dem in sie eingespannten Filtermedium Stoßstellen vorhanden (Abb. 6d). Bei Filtermembranen verwendet man Gummidichtungsscheiben, bei SEITZ-EK-Schichten sind Dichtungen nicht notwendig. Man preßt die Filterscheibe zwischen den Metallscheiben fest zusammen. Bei der Vakuumfiltration sind grundsätzlich die gleichen Infektionsmöglichkeiten wie bei der Kerzenfiltration beschrieben, vorhanden. Es kommt noch dazu, daß keimhaltige Flüssigkeit, die aus dem Oberteil des Filters an etwaigen undichten Stellen heraustreten kann, an der Unterseite der Membran unter Vakuumeinwirkung sogleich eingesaugt werden kann. Bei der Druckfiltration ist zwar die Möglichkeit, daß keimhaltige Flüssigkeit aus dem Oberteil seitlich herausgepreßt wird, größer, aber es besteht andererseits weniger die Gefahr, daß das Material in das Filtrationsaufnahmegefäß gelangt, da ja keine Druckdifferenz zwischen außen und innen vorhanden ist. Bei Ganzglasbakterienfiltern (Abb. 6e) kann bei der Verwendung des Nutschenfilters auf einer Saugflasche weder die keimhaltige Flüssigkeit das Filtermedium umgehen, da dieses aus gleichem Material wie der Mantel besteht und mit diesem fest verschmolzen ist, noch ist es gegenüber der Kerze möglich, daß aus dem Oberteil keimhaltige Flüssigkeit am Nutschenstiel (bei der Kerze am Kopfstück vorbei) auf den Stopfen der Saugflasche gelangt und von dort aus eingesaugt wird. Vermeiden muß man selbstverständlich in allen Fällen, daß Material direkt durch Verschütten auf den Stopfen gelangt. Bei der Verwendung eines Ganzglasbakterienfilters für Druckfiltration ist es selbstverständlich ebenso unmöglich, daß keimhaltige Flüssigkeit herausgepreßt wird, da ja ebenfalls das Filter im Mantel ein-

geschmolzen ist. Für alle bisher besprochenen Filterarten und Filtergeräte, soweit sie zur Vakuumfiltration verwandt werden, bestehen noch eine Reihe von Infektionsmöglichkeiten, wenn man nach beendiger Filtration das Filtrat vielleicht zunächst auf seine Sterilität hin prüfen und erst dann, oder aber sofort weiter verarbeiten, bzw. in kleinere Portionen abfüllen will. Nach Abschluß der Filtration muß zunächst in das evakuierte Filtrataufnahmegefäß wieder Luft eingesaugt werden. Zu diesem Zwecke hat man in den Saugstutzen festgestopfte Watte zur Luftfiltration eingebracht. Leider sind nun in sehr vielen Fällen die Absaugstutzen der Saugflaschen zum Ausstopfen mit einem Wattefilter völlig ungeeignet. Abb. 7 zeigt einen Schnitt durch zwei Saugstutzen längerer und kürzerer Form, die besonders für die Verwendung an Saugflaschen für Sterilfiltration hergestellt wurden, und die sich sehr gut bewährt haben. Die nach innen zu gelegene Öffnung der Glaskugel hat nur ein Drittel ihrer größten Weite. Selbstverständlich werden bei Einströmen der Luft in den meisten Fällen Watterfasern mitgerissen, die sich dann im Filtrat oft störend bemerkbar machen. Um dies zu vermeiden, geht man zweckmäßig so vor, daß als Luftfilter mittels eines Stück Druckschlauches ein passend geformtes Glasfilter (s. Abb. 9) vorgeschaltet wird, dessen Filterplatte als Auflage und Faserfänger für den Wattestopfen dient. Die alleinige Verwendung eines Glasfilters zur Luftfiltration ist nicht zu empfehlen. Ist das Filter feucht, so können mit der einströmenden Luft Keime mitgerissen werden.

Nach Ausgleich des Druckunterschiedes zwischen dem Filtrataufnahmegefäß und der Außenluft muß das Bakterienfilter abgenommen werden. Hierbei können sehr leicht Keime nachträglich in das Filtrat hineingelangen. Soll das Filtrat zunächst auf seine Sterilität hin untersucht werden, eventuell nach Zugabe einer geeigneten Nährlösung, dann muß ein steriler Verschuß aufgesetzt werden. Auch hierbei ist es dann noch leicht möglich, daß Keime, die vielleicht auf dem Flaschenhals lagen, mit dem Stopfen in die Öffnung hineingelangen und das Filtrat infizieren. Man kann sich gegen diese Vorkommnisse dadurch ziemlich gut schützen, daß man bei Sterilisation des Gerätes den Hals und Stopfen des Filtrataufnahmegefäßes mit Papier umwickelt. Trotzdem zeigt sich in vielen Fällen, daß das Filtrat unsteril wird, auch wenn man von der Dichte des Bakterienfilters überzeugt ist. Um alle Möglichkeiten einer Sekundärinfektion des Filtrates auszuschalten, wurde von KNÖLL (5) ein Filter angegeben, wie es in Abb. 8 im Schnitt dargestellt ist. Dieses für Vakuumfiltration und bei entsprechender Abänderung auch für Druckfiltration (s. Abb. 12, S. 293) verwendbare Filtrationsgerät trennt das Filtrataufnahmegefäß von dem Rezipienten.

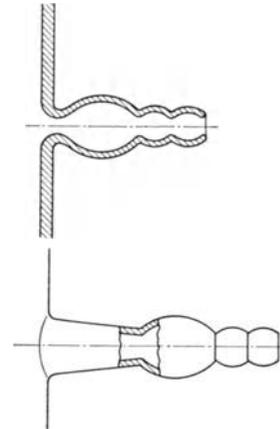


Abb. 7. Saugstutzen für Vakuumgefäße zur Sterilfiltration.

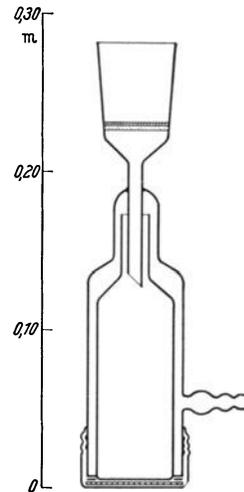


Abb. 8. Filtrationsglocke mit Ganzglasbakterienfilter.

Das Filter ist in ein glockenförmiges unten offenes Glasgefäß eingeschmolzen, das ein Glasgewinde trägt, auf das eine Metallverschlußkappe aufgeschraubt wird. Die Abdichtung erfolgt derart, daß durch die Schraubkappe eine plane Metallplatte unter Verwendung eines Gummidichtungsringes gegen den plangeschliffenen Rand der Glasglocke gepreßt wird. Dadurch vermeidet man die bei der Verwendung von Gummistopfen häufige Erscheinung, daß nach einigen Sterilisationen die Elastizität des Gummis so weit nachgelassen hat, daß eine sichere Dichtung unter Vakuum im Flaschenhals nicht mehr möglich ist. Das Filtrat wird in zu diesem

Gerät besonders hergestellten Filtratauffangekölbchen von 100 bzw. 200 ccm Inhalt aufgefangen. Diese Filtratauffangekölbchen haben sich auch als Kulturgefäße sehr gut bewährt. Am unteren Teil der Filtrationsglocke befindet sich der Absaugstutzen mit einer geeignet geformten Wattfilterkugel. Das Gerät wird mit eingesetztem Kölbchen, das eventuell schon eine passende Nährlösung enthält, im Autoklav sterilisiert. Nach Beendigung der Filtration und nach Luftausgleich wird die Metallkappe abgeschraubt. Unter dem Schutz der Filtrationsglocke läßt man das Kölbchen herausgleiten, flammt auf kürzestem Wege den Kolbenhals ab und verschließt entweder mit einer KAPSENBERG-Kulturkappe oder mit einem Wattedropfen.

Diese Filtrationsglocke zur Bakterienfiltration bildet den Übergang zu komplizierteren Geräten, bei denen man das Filtrat sogleich aus dem Filtrataufnahmegefäß unter möglicher Vermeidung von Luftinfektionen in größeren oder kleineren Mengen abfüllt. Wie eine ganz Reihe von Arbeiten zeigten, treten bei dem meist geübten Verfahren des Herauspipettierens aus Saugflaschen bzw. Kerzengläsern doch ziemlich oft Luftinfektionen ein. Man hat daher Geräte entwickelt, bei denen man das Filtrat durch einen am Boden der Saugflasche befindlichen Stutzen mit Hahn unter dem Schutz einer Glocke zur Vermeidung der Luftinfektion abfüllt. Abb. 9 zeigt ein derartiges ganz aus Glas bestehendes Gerät, bei dem ein Ganzglas-

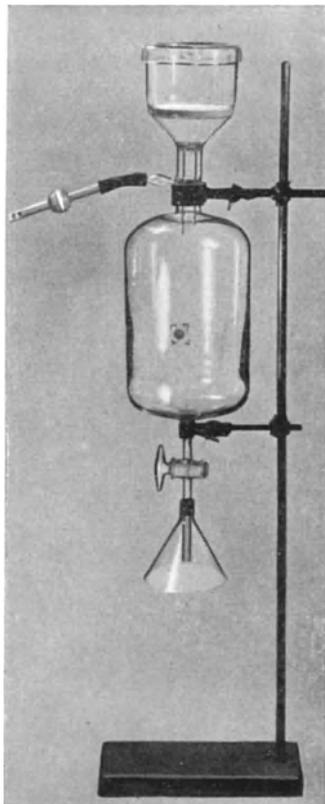


Abb. 9. Ganzglasbakterienfilter G 5/3 mit Rezipient direkt verschmolzen.

bakterienfilter fest mit der Saugflasche verschmolzen ist. Will man vermeiden, daß Wattfasern in das Filtrat gelangen, was ja besonders bei Injektionsflüssigkeiten dringend erforderlich ist, dann wird man einmal statt des einfachen Watteluftfilters ein Glasfilter mit Wattfüllung vorschalten, außerdem aber das Filtrat nicht in watteverschlossene, sondern in kappenverschlossene Gefäße abfüllen. Auch dazu eignen sich für kleinere Gefäße wie Reagensgläser, ERLENMEYER-Kolben 100 ccm und die schon erwähnten Filtrataufnahmekölbchen von 100 und 200 ccm gut die KAPSENBERG-Kappen, über deren Brauchbarkeit bisher eine Reihe von Arbeiten von KAPSENBERG (2), HOHN, FOLPMERS und KNÖLL (5) berichten. Für größere Gefäße, insbesondere Steilbrustflaschen, eignen sich gut die in Abb. 10a dargestellten Glaskappenverschlüsse. Wenn man in derartige Gefäße abfüllt, verwendet man zweckmäßig als Schutzglocke gegen Luftinfektion eine auf das Auslaufrohr aufgesetzte Kappe mit zentraler

Öffnung nach Abb. 10b. Soll das Abfüllen in kleinen, genau abmeßbaren Portionen erfolgen, so kann man einmal, wenn es sich um kleinere Filtratmengen handelt, in eine passend geformte Bürette oder ein längeres zylindrisches und passend graduiertes Gefäß filtrieren. Will man größere Filtratmengen auf einmal in kleinen abgemessenen Mengen abfüllen, so eignet sich dazu ein Gerät nach Abb. 11. Es besteht praktisch in einer Kombination von Bürette und Vorratsgefäß. Es ist so eingerichtet, daß man, wenn nur geringe Filtratmengen abzufüllen sind, das Filter vermittels eines Gummistopfens oder Schliffes direkt auf die Bürette aufsetzen kann. Geräte, bei denen Filtrataufnahmegefäß und Bürette fest verschmolzen sind, müssen infolge der erhöhten Bruchgefahr besonders sorgfältig behandelt werden. Es empfiehlt sich für derartige Geräte nicht ohne zwingenden Grund Mehrweghähne zu nehmen. Die Dichtung kann infolge der kleineren Dichtungswege zwischen den einzelnen Bohrungen nie so gut wie bei einem Einweghahn sein. Verwendet man zum Aufsetzen z. B. von Ganzglasbakterienfiltern Schliffe, was, wenn Gummi unbedingt vermeiden werden muß, gut möglich ist, so nehme man Außenschliffe, die eine Verunreinigung des Filtrates mit Dichtungsmitteln sicher zu vermeiden gestatten. Bei der Druckfiltration, insbesondere wenn man die zu filtrierende Flüssigkeit aus einem großen Vorratsbehälter in das Filter hinüberpreßt, läßt sich das Filtrat ebenfalls bequem kontinuierlich abnehmen und z. B. in Steilbrustflaschen mit Glaskappenverschluß auffangen.

Werden im Laboratorium laufend Filtrationsversuche ausgeführt, so empfiehlt es sich dringend, dafür geeignete Hilfseinrichtungen, z. B. Vakuumverteiler und Überdruckverteiler mit den dazugehörigen Windkesseln und Manometern möglichst bequem zusammenzustellen. Abb. 13 auf S. 294 zeigt für Vakuumfiltration mit der Filtrationsglocke mit eingeschmolzenem Bakterienfilter ein derartiges Verteilerbrett. Für Überdruckfiltration ist eine entsprechende Einrichtung in Abb. 15 gezeigt.

In dem rechts befindlichen Kasten sind zwei Windkessel, und zwar zwei Glasflaschen von 15 Liter und 1 Liter Inhalt untergebracht. Diese Gefäße können einzeln und zusammen mit einer Fahrradpumpe bzw. Preßluftpumpe aufgepumpt werden. Der Überdruck ist an dem mit aufmontierten KPG-Quecksilbermanometer abzulesen. Selbstverständlich ist dieses System auch für die Unterdruckfiltration zu verwenden. Mit ihr wurde der auf S. 280 angegebene Versuch einer vergleichenden Filtration bei stehendem und laufendem Vakuum durchgeführt. Je 1 Liter frisch destilliertes Wasser wurden durch ein Ganzglasbakterienfilter 17 G 5 auf 3 mit einem Plattendurchmesser von etwa 60 mm in eine 3 Liter Saugflasche filtriert. Bei laufendem Vakuum von 735 mm Druckdifferenz beträgt die Filtrationszeit 49 Minuten, 20 Sekunden; bei stehendem Vakuum, das im Verlauf der Filtration von 735 mm auf 723 mm absinkt, wird zur Filtration von 1 Liter

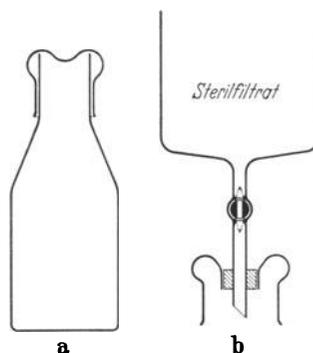


Abb. 10. a Steilbrustflasche mit Glaskappenverschluß, b Schutzglocke gegen Luftinfektion in Kappenform.

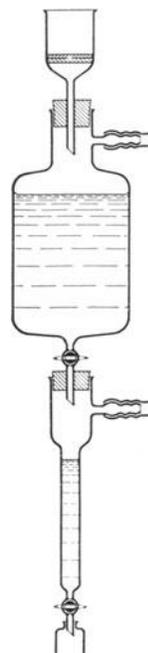


Abb. 11. Kombiniertes Abfüllgerät für Sterilfiltrate.

die Zeit von 50 Minuten 12 Sekunden benötigt, wenn die 15 Liter- und die 1 Liter-Flasche als Windkessel angeschaltet sind.

V. Die einzelnen Bakterienfilterarten.

CHAMBERLAND-Filter.

Die CHAMBERLAND-Filter werden in der Form von Filterkerzen von der *S. A. Filtre CHAMBERLAND Système PASTEUR* hergestellt und in den Handel gebracht. Es handelt sich bei diesen Filtern um Kerzen aus einem porzellanähnlichen Material. Diese Kerzen wurden erstmalig im Laboratorium PASTEURS in brauchbarer Form hergestellt und dienten dort zunächst der Trennung von Bakterienkulturen von ihren Stoffwechselprodukten. CHAMBERLAND hat dann die Verwendung der Kerzen zur Filtration von Trinkwasser angegeben. Die Filterkerzen wurden im Laufe der Zeit in verschiedenen Fabriken in wechselnder Güte hergestellt. Durch geeignete Leitung des Fabrikationsvorganges bemüht man sich, Filter abgestufter Porosität herzustellen. Diese verschiedenen Porositätsgrade werden mit zunehmender Porenfeinheit mit L 1 bis L 13 bezeichnet. Nach Angabe der Hersteller sollen die Kerzen der größten Porosität L 1 praktisch alle Bakterien durchlassen und nur dazu dienen, gröbere Partikelchen abzufangen. L 2, zum Teil auch schon L 1 halten die großen Bakterien zurück und lassen kleinere durchtreten. L 3 hält den Diphtheriebacillus und Tetanus-sporen zurück. Die feineren Massen nehmen mit steigender Kennzahl an Dichte zu, L 13 besitzt die feinsten Poren. Für die Sterilfiltration sind die Kerzen L 2 bis L 5 die gebräuchlichsten, für Bakteriophagenuntersuchungen wurden von D'HÉRELLE L 2 und L 3 Kerzen empfohlen. Am meisten gebraucht dürften die Kerzen L 3 und L 5 sein. Die CHAMBERLAND-Filter werden nur in Form von Kerzen mit einer größten Länge von etwa 205 mm bei einem Durchmesser von 25 mm hergestellt. Diese Kerzen dienen im wesentlichen zur Trinkwasserfiltration. Im Laboratorium werden zumeist kleinere Kerzen verwandt mit einer Länge von 155 mm, einem Außendurchmesser von 15—16 mm und einem Lumen von 10 mm. Der Flüssigkeitsverlust bei der Filtration in Kerzen ist auch bei dieser Größe noch relativ hoch. Man kann annehmen, daß in einem Filter etwa 30% des Filtravolumens an Flüssigkeit zurückgehalten werden, da das Porenvolumen durchschnittlich 30% beträgt. Um geringe Flüssigkeitsmengen steril filtrieren zu können, hat ASHESHOV die Verwendung kleiner CHAMBERLAND-Kerzen von 55×10 mm vorgeschlagen, die mit Gummischlauch an einer Pipette mit kugelförmiger Erweiterung, die etwa 10 ccm enthält, befestigt werden. Unter dem Vakuum einer Pumpe bzw. eines zusammengedrückten Gummiballes, der auf die Pipette aufgesetzt wird, kann man dann kleine Mengen Filtrat in die Pipette einsaugen. Dabei ist natürlich darauf zu achten, daß die kleine Kerze nur so weit in die zu filtrierende Flüssigkeit, die sich zweckmäßig in einem Reagensglas befindet, eingestellt wird, daß nicht die Verbindung Gummischlauch — Kerze von der keimhaltigen Flüssigkeit benetzt wird.

Die Kerzen sind entweder am Halsteil glasiert oder tragen Kopfstücke mit Schlauchtülle, oder aber sie sind zum Einsetzen auf besondere Saugflaschen eingerichtet. Im bakteriologischen Laboratorium werden fast nur die Kerzen mit glasiertem Halsteil verwendet. Nach Vorschrift des Herstellers hat die Filtration durch diese Kerzen stets nur von außen nach innen zu erfolgen, um die äußere Oberfläche von der sich ansammelnden Schlammschicht bequem durch Abwaschen

reinigen zu können. Trotzdem werden die CHAMBERLAND-Kerzen in den meisten Fällen, nämlich zur Filtration unter Vakuum, nach Abb. 6b in Kerzengläsern montiert. Dabei wird zweckmäßig die Stoßstelle von Stopfen und Kerzenglas bzw. Stopfen und Halsteil der Kerze mit heißem flüssigem Paraffin gedichtet. Die zu filtrierende Flüssigkeit muß in kleinsten Portionen mit der Pipette in das Lumen der Kerze eingefüllt werden. Ehe man die Kerzen in Gebrauch nimmt, sind sie gründlich innen und außen abzubürsten, zu säubern und mit destilliertem Wasser durchzuspülen, um lösliche Verbindungen und bei der Fabrikation haften gebliebene lockere Teilchen zu entfernen. Die Sterilisation erfolgt am zweckmäßigsten durch Dampfsterilisation, da man die Kerzen ja mit Gummidichtung in Gläsern fertig montiert sterilisieren muß. An sich läßt sich bei der CHAMBERLAND-Kerze auch eine Sterilisation im Trockenschrank vornehmen. Die Reinigung der Kerze erfolgt zunächst durch Abspülen und Abbürsten der Oberfläche. Wurde infektiöses Material filtriert, so muß zunächst eine Sterilisation vorausgehen, entweder im Dampftopf oder durch Behandlung mit Formalinlösung, an die sich eine Rückspülung der Filterkerze anschließen hat. Beide Methoden haben selbstverständlich ihre Nachteile; einmal werden durch die Hitzesterilisation die in die Poren gelangten Eiweißstoffe koaguliert, die Formalinbehandlung dagegen führt einerseits ebenfalls zu einer Eiweißkoagulation, andererseits muß die Kerze dann durch langes Wässern gründlichst von dem Desinfektionsmittel befreit werden. Eine Reinigung ist auch durch Ausglühen in einem am zweckmäßigsten elektrisch beheizten Muffelofen möglich. Trotz dieser Behandlung aber verlieren die Filter bei ständigem Gebrauch allmählich stark an Durchlässigkeit. Es kann dies einmal auf eine unter Umständen nicht völlige Verbrennung des organischen Materials im Kerzeninneren zurückgeführt werden, andererseits aber kann die bei der Verbrennung sich bildende Asche die Silikate der Kerze aufschließen. Es kann sich dadurch eine Art Glasur bilden, die die Poren durch Zusammenschmelzen immer enger werden läßt, außerdem entstehen lösliche Produkte, die das Filtrans beeinflussen können. Von LINON ist ein Verfahren beschrieben worden, mit dem man CHAMBERLAND-Kerzen in einem Arbeitsgang reinigen und sterilisieren kann. Die Kerzen werden in einem Spezialautoklaven unter einen Dampfdruck von 4 Atmosphären gebracht, worauf man den Druck durch plötzliches Öffnen des Ventils rasch absinken läßt. Bei dieser Behandlung reißt der die Filterporen verlassende Dampf bei dem plötzlichen Druckabfall die in die Poren eingedrungenen Teilchen, wenigsten soweit sie relativ oberflächlich liegen, heraus.

Da insbesondere mit CHAMBERLAND-Kerzen viele Versuche zum Nachweis filtrierbarer Bakterienformen vorgenommen wurden, interessiert, ob die angegebene Porosität wenigstens der Größenordnung nach bei den einzelnen CHAMBERLAND-Kerzen mit einiger Regelmäßigkeit eingehalten wird. Nachprüfungen nach dem Blasendruckverfahren zeigten jedoch sehr große Abweichungen der Kerzen der gleichen Typenbezeichnung untereinander, und unter den verschiedenen Typen selbst (L 1, L 2, L 3) konnten kaum Differenzen erkannt werden. In einer eigenen Arbeit (3), bei der nach einem später zu besprechenden Standardverfahren Filterporenweiten nach dem Blasendruckverfahren gemessen wurden, konnten ganz erhebliche Streuungen der Durchmesserwerte festgestellt werden. Tabelle 1 zeigt Porenweitenbestimmungen und bakteriologische Versuche an CHAMBERLAND-Kerzen. Es wurden die damals

im Institut für Kolloidforschung in Frankfurt a. M. vorhandenen brauchbaren CHAMBERLAND-Kerzen ohne besondere Auswahl untersucht. Man findet unter drei L 2 Kerzen eine, die in die Gruppe L 1 gehört. Zwischen der Porosität der

Tabelle 1.

| Kerzenart | Bezeichnung | S. E. P. | Durchmesser in μ | Im ccm | |
|-----------|-------------------------------|------------------------|---------------------------|------------|-----------|
| | | | | 1700 Keime | 340 Mill. |
| L 1 | a | 160 | 4,71 | + | |
| L 1 | b | 96 | 7,87 | + | |
| L 1 | c | 85 | 8,89 | + | |
| L 2 | a | 87 | 8,68 | + | |
| L 2 | b | 195 | 3,87 | — | + |
| L 2 | c | 343 | 2,21 | | |
| L 3 | a | 371 | 2,04 | | |
| L 3 | b | 231 | 3,30 | | |
| L 3 | c | 358 | 2,12 | | |
| L 3 | d | 240 | 3,17 | | |
| L 3 | e | 360 | 2,11 | | |
| L 5 | a | 355 | 2,13 | — | — |
| L 5 | b | 200 | 3,78 | + | |
| L 5 | c | 577 | 1,30 | | |
| L 13 | eine Pore weitere Poren | 157 (161) 600 (600) | 4,8 (4,68) 1,25 (1,25) | — | + |

übrigen L 2, der gesamten L 3 und der L 5 Kerzen mit einer Ausnahme besteht praktisch keine durch eine Typenbezeichnung ausdrückbare Differenz. Besonders muß auf das Ergebnis der Prüfung der L 13 Kerze hingewiesen werden. Die Kerze besitzt eine einzige sehr weite Pore von $4,8\mu$, während die nächst größeren Poren Durchmesser von $1,25\mu$ und darunter haben. Die letzte Spalte der Tabelle gibt die Ergebnisse von Sterilfiltrationsversuchen mit Aufschwemmungen von *Bacterium prodigiosum* in physiologischer Kochsalzlösung verschiedenen Keimgehalts an. Eine Arbeit von HALBER-

STADT kommt zu ganz ähnlichen Ergebnissen. Wenn die Messungen von HALBERSTADT auch nur mit einer ziemlich rohen Methode des Blasendruckverfahrens

Tabelle 2.

| L ₁ | | L ₁ bis | | L ₂ | | L ₃ | | L ₅ | | L ₇ | | L ₉ | | L ₁₁ | | L ₁₃ | |
|----------------|-----|--------------------|-----|----------------|-----|----------------|-----|----------------|-----|----------------|-----|----------------|-----|-----------------|-----|-----------------|-----|
| a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b |
| 7,4 | 6,1 | 3,9 | 2,4 | 2,0 | 1,9 | 2,9 | 2,9 | 2,3 | 2,0 | 2,7 | 2,1 | < | 1,7 | 2,4 | 2,4 | 5,3 | 3,2 |
| 6,8 | 6,8 | 7,0 | 2,7 | 2,0 | 2,0 | 3,0 | 2,9 | 3,2 | 2,5 | 2,2 | 2,7 | | | 2,7 | 2,7 | 3,3 | 3,3 |
| | | | | 2,0 | 1,9 | 2,5 | 2,4 | | | | | | | | | | |
| | | | | 2,0 | 1,9 | 3,0 | 2,8 | | | | | | | | | | |
| | | | | 2,2 | 2,2 | 2,0 | 1,9 | | | | | | | | | | |
| | | | | 1,8 | 1,8 | 1,7 | 1,7 | | | | | | | | | | |
| | | | | 2,0 | 1,8 | 1,7 | 1,7 | | | | | | | | | | |
| | | | | 2,0 | 1,8 | 1,6 | 1,6 | | | | | | | | | | |
| | | | | 1,9 | 1,8 | 1,6 | 1,6 | | | | | | | | | | |
| | | | | 2,1 | 1,8 | 1,5 | 1,5 | | | | | | | | | | |

a) erste gasende Pore; b) mittlere Porenweite der gleichen Kerze.

ohne Konstanthalten der Druckanstiegszeit vorgenommen sind, so zeigt sich doch das gleiche Bild wie in der ersterwähnten Arbeit. Tabelle 2 aus der Arbeit von HALBERSTADT gibt für die Porosität der Kerzen L 2 bis L 11 praktisch den gleichen Wert. Von den angeblich dichtesten Kerzen L 13 gehört die erste

ihrer Porenweite nach in die Gruppe 1, die zweite hat ebenfalls eine größere Porenweite als alle L 2 bis L 11 Kerzen.

Da die CHAMBERLAND-Kerzen geraume Zeit praktisch die einzigen Bakterienfilter auf dem Markt waren, so sind sie in ausgedehntestem Maße auf allen Gebieten der mikrobiologischen Forschung und in der Praxis angewandt worden. Vor allem dienten sie zu grundlegenden Toxinstudien, außerdem zu zahlreichen frühen Arbeiten auf dem Gebiet der Virus- und Bakteriophagenforschung. Was die technische Filtration betrifft, so fanden die CHAMBERLAND-Kerzen in besonderen Geräten, bei denen zumeist eine verschiedene Anzahl von Kerzen zu Filteraggregaten zusammengefaßt wurde, im wesentlichen bei der Trinkwasserfiltration ihre Anwendung.

BERKEFELD-Kerzen.

Die BERKEFELD-Entkeimungsfilter werden von der *Berkefeldfilter G.m.b.H. in Celle* hergestellt. Sie stellen Hohlzylinder aus gebrannter Kieselgur mit Magnesiumsilikatzusätzen dar. Die Diatomeenschalen, aus denen die Kieselgur besteht, ergeben ein sehr lockeres und porenreiches Filtermedium. Das NORDTMEYER erteilte Patent Nr. 134739 schützte ein Verfahren zur Herstellung eines Filterstoffs, dadurch gekennzeichnet, daß ein Gemenge von Kieselgur und Asbest oder asbestähnlichen Mineralien, gegebenenfalls unter Zusatz organischer Stoffe, geformt und gebrannt wird. Es ist eine Besonderheit der BERKEFELD-Filterkerzen, daß sie nicht in ihrer endgültigen Gestalt geformt und dann gebrannt werden. Es werden vielmehr Blöcke aus dem angegebenen Material hergestellt, aus denen dann Zylinder herausgeschnitten und gedreht werden, in die nachträglich das Lumen eingebohrt wird. Die so erhaltenen Kerzen werden dann in Kopfstücke aus Metall oder einer dichten keramischen Masse eingekittet. Die Verbindung der Filterkerzen mit dem Kopfstück erfolgt durch einen Spezialkitt, der im Laufe der Zeit verbessert wurde, um die bei der Sterilisation früher oft aufgetretenen Risse zwischen Kopfstück und Kerze zu vermeiden. Filter mit Porzellankopfstücken können auf Wunsch mit säurebeständiger Einkittung hergestellt werden. Sie können dann zur Filtration aller sauren Flüssigkeiten, allerdings mit Ausnahme konzentrierter Mineralsäuren, verwendet werden. Wenn auch gerade die Einkittung im Laufe der Zeit wesentlich verbessert wurde, so ist naturgemäß diese Verbindungsstelle ein schwacher Punkt, an dem haarfeine Risse, besonders bei unzweckmäßiger Sterilisation, entstehen können, die dann Bakterien durchtreten lassen. Statt der einseitig offenen Kerze können die BERKEFELD-Entkeimungsfilter auch in Form eines zylindrischen an beiden Seiten offenen Rohres geliefert werden. Außer Kerzen, bei denen das obere Ende in Metallkopfstücke eingekittet ist, werden auch Formen hergestellt, bei denen vom Kopfstück der Kerze eine Verstärkungsstange durch das Zylinderlumen hindurchgeht, die Kerze an ihrem Boden durchsetzt und von außen durch eine Schraube gehalten wird. Auf diese Weise soll die Verbindung zwischen Kopfstück und Filter gegen mechanische Verletzungen besser geschützt sein. Für die Verwendung im Laboratorium kommen in der Hauptsache Kerzen mit einfachem Metall- bzw. Porzellankopfstück in Frage, die nach Art der Abb. 6a in Mänteln befestigt auf Saugflaschen montiert werden. Zur Verwendung kleinerer Platten aus BERKEFELD-Filtermasse wird ein kleines Laborfilter D hergestellt, bei dem

Filterplatten von 40 mm Durchmesser mit zwei Dichtungen in ein versilbertes Messinggehäuse eingesetzt werden.

Mit Hilfe einer Metallarmatur und zweier Gummidichtungen gelingt es, bei Verwendung der bereits oben erwähnten beiderseits offenen Zylinder, ziemlich unzerbrechliche Filterrohre herzustellen, allerdings müssen dann zwei Dichtungsstellen statt einer in Kauf genommen werden. Ist das Filterrohr bei dieser Form unbrauchbar geworden, so können an Ort und Stelle neu zu beziehende Rohre in die alte Armatur eingespannt werden.

Die Reinigung gebrauchter Filterkerzen ist möglichst sogleich nach der Filtration vorzunehmen, um zu vermeiden, daß Bakterien in das Innere der Kerze hineinwachsen, wo sie nicht mehr entfernt werden können. Da die Reinigung der Kerzen durch Abbürsten der Oberfläche mit einer nicht zu harten Bürste vorgenommen werden muß, ist unbedingt die Filtration von außen nach innen durchzuführen. Nach Filtration infektiösen Materials sind die Kerzen vorher in eine Desinfektionslösung einzustellen. Nach dem Abbürsten erfolgt Rückspülen mit Wasser von innen nach außen. Ganz besonders sorgfältig ist das Rückspülen nach Filtration eiweißhaltiger Lösungen durchzuführen, da bei einer nachfolgenden Hitzesterilisation durch Koagulation des Eiweißes die Poren irreversibel verstopft werden können. War die eiweißhaltige Flüssigkeit infektiös, so wird man auch bei Behandlung mit Desinfektionsmitteln eine Koagulation im Porensystem in Kauf nehmen müssen. Die hohe Adsorptionskraft der BERKEFELD-Filter, auf die ganz im wesentlichen ihre Eigenschaft steril zu filtrieren zurückzuführen ist, macht es allerdings schwer, adsorbierbare Substanzen aus dem Filter vollkommen herauszuwaschen. Besonders nach Behandlung mit Desinfektionsmitteln wird man diesem Umstand bei der weiteren Verwendung Rechnung tragen müssen. Die Sterilisation der BERKEFELD-Filter kann auf keinen Fall im Trockenschrank bzw. durch Ausglühen erfolgen. Eine vollkommene Zerstörung des Filters würde eintreten. Die Sterilisation kann allein entweder im Dampftopf oder Autoklav erfolgen. Wegen der verschiedenen Ausdehnung von Metall, Kitt und Kerze, muß die Sterilisation, die nach Angabe der Hersteller im strömenden Wasserdampf bei etwa 110° vorzunehmen ist, besonders sorgsam unter langsamem Aufheizen und Abkühlen nach beendigter Sterilisation ausgeführt werden.

Die BERKEFELD-Filterkerzen werden in drei verschiedenen Porositätsgraden hergestellt, die nach ihrer Durchlässigkeit mit V, N und W bezeichnet werden; V bedeutet viel, N normal und W wenig durchlässig. Inwieweit Durchlässigkeit und Porosität in jedem Falle parallel gehen, sei dahingestellt. In zwei Arbeiten hat HOEK über Versuche zur Klassifikation der BERKEFELD-Filter berichtet. Es wird nach dem Blasendruckverfahren ohne Angabe der Druckanstiegsgeschwindigkeit mit Wasser als Sperrflüssigkeit der Blasendruckwert bestimmt. Dabei gasen die Zylinder V bei einem Druck von unter 0,6 Atmosphären, die Zylinder N bei einem Druck von 0,6—0,8 Atmosphären, die Zylinder W bei einem Druck von über 0,8 Atmosphären. Rechnet man bei diesen Angaben Porenweiten aus, so ergibt sich für die Zylinder V, M und W eine maximale Porenweite über 4,7 μ , zwischen 4,7 und 3,5 μ und kleiner als 3,5 μ . Dabei wurde in bakteriologischen Versuchen ausprobiert, daß Zylinder, die einen Luftdruck von 0,6 Atmosphären aushalten, ohne Luftblasen passieren zu lassen, mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit bakterien dicht sind,

wenn nicht extrem kleine Bakterienarten wie *Spirillum parvum* und ähnliche filtriert werden. Zur Zurückhaltung solcher außergewöhnlich kleinen Bakterien sind die Zylinder W bestimmt, während die Zylinder V im allgemeinen nur zur Vorfiltration Verwendung finden sollten. Inwieweit die Typeneinteilung ebenfalls nach dem Blasendruckverfahren vorgenommen wird, ist nicht angegeben. SCHMIDT-KEHL (2) fand in einer späteren Arbeit, daß im allgemeinen die von der Fabrik mit W bezeichneten Kerzen die engen waren, jedoch fanden sich auch W-Kerzen mit $4\ \mu$ und darüber. Eine Arbeit von KRAMER (1) macht auf Möglichkeiten aufmerksam, die geeignet sind, den Wert der Porenweitenbestimmung nach dem Blasendruckverfahren und die damit in Zusammenhang stehende Bestimmung sicher steril filtrierender Porenweiten für den Fall etwas in Zweifel zu ziehen, daß das Filter, wie z. B. in ausgesprochenem Maße das BERKEFELD-Filter, nicht einer chemischen Reinigung und damit einer Wiederherstellung der ursprünglichen Adsorptionsfähigkeit unterzogen werden kann. Es kommt für die Sterilfiltration, insbesondere bei den relativ weitporigen BERKEFELD-Kerzen nicht nur auf die Porenweite, sondern auch auf die Adsorptionskraft des Filters an. Wenn sich nun in dauerndem Gebrauch die Filterporenwände mit einer aus den Filtraten stammenden kolloiden Schicht bedecken, so können diese Kolloide die Adsorptionsfähigkeit des Filtermediums absättigen. Da eine Reinigung unmöglich ist, können auf Grund der durch die Schutzschicht herabgesetzten Adsorptionswirkung des Filtermediums Keime die an sich relativ weiten Poren ungehindert passieren. Dies läßt sich, wie auch noch an anderer Stelle zu zeigen sein wird, experimentell demonstrieren.

Die BERKEFELD-Kerzen wurden zunächst als Trinkwasserfilter von NORDTMEYER entwickelt. Ihre größere Leistungsfähigkeit gegenüber den CHAMBERLAND-Filterkerzen führte sie auf diesem Gebiet überall schnell ein. Die Zuverlässigkeit der BERKEFELD-Filterkerzen für die Zwecke der Trinkwasserfiltration ist in zahlreichen Gutachten als hinreichend sicher festgestellt worden. Für die Filtration größerer Mengen werden Kerzen zu Filteraggregaten in Filtertöpfen und BERKEFELD-Rahmenfiltern zusammengestellt. Daneben haben die BERKEFELD-Kerzen im bakteriologischen Laboratorium, insbesondere bei der Filtration von Serum und Bouillon, infolge ihrer relativ hohen Filtrationsleistung verbreitete Anwendung gefunden. Auch zur technischen Filtration von Seren werden die Filterkerzen herangezogen.

Jenaer Ganzglasbakterienfilter G 5 auf 3.

Die Jenaer Ganzglasbakterienfilter G 5 auf 3, auch G 5/3 geschrieben, Hersteller: *Jenaer Glaswerk Schott & Gen.*, Jena, bestehen, wie ihr Name andeutet, vollkommen aus Glas, und zwar dem durch seine besondere chemische und thermische Widerstandsfähigkeit bekannten Jenaer Geräteglas 20 (der Buchstabe G bedeutet, daß das zur Herstellung verwandte Material Geräteglas 20 ist; gröbere Glasfilter werden zum Teil auch aus dem besonders thermisch sehr widerstandsfähigen Duranglas hergestellt, die Filterbezeichnung erhält dann den Buchstaben D). Ganzglasbakterienfilter werden aber nur aus Geräteglas hergestellt. Bei den Ganzglasfiltern werden Glasscherben bis zu einer geeigneten Korngröße vermahlen und in Formen thermisch so behandelt, daß die Glaskörner an den Ecken und Kanten, an denen sie mit anderen zusammenstoßen, verschmelzen. Nach diesem als Fritten oder Sintern bezeichneten

Vorgehen werden die porösen Glasfilter auch Glasfritten- bzw. Glassinterfilter genannt. Die Jenaer Ganzglasbakterienfilter sind Doppelschichtenfilter (Abb. 6 e). Auf einer als Trägerplatte dienenden gröberporigen Schicht, deren Porosität mit 3 bezeichnet wird (durchschnittliche Porenweiten 15—40 μ) ist eine dünne Schicht bakterienichten Materials aufgesintert, dessen Porosität die Bezeichnung 5 trägt. Auf diese Weise entsteht die Bezeichnung: G 5/3 = Geräteglast G der Körnung 5 auf einer Körnung 3. Durch die Verwendung der Trägerplatte läßt sich die Bakterienfilterschicht relativ dünn halten, wodurch eine hohe Filtrationsleistung erreicht wird, bei gleich guter mechanischer Widerstandsfähigkeit gegen die bei der Filtration anzuwendenden Druckdifferenzen, die bis zu 1 Atmosphäre Überdruck oder Unterdruck zulässig sind. Die Jenaer Ganzglasbakterienfilter werden im Gegensatz zu den CHAMBERLAND- und BERKEFELD-Filtern nicht in Form von Kerzen, sondern in Form von Platten hergestellt. Diese Platten werden in entsprechend gewählte Glasmäntel aus Jenaer Geräteglast 20 eingeschmolzen, so daß jegliche Kitt- oder Dichtungsstelle entfällt. Dadurch ist es unmöglich gemacht, daß Keime unter Umgehung der Filterplatte in das Sterilfiltrat hineingelangen können. Die Plattenform der G 5 auf 3 Filter hat überdies einen großen Vorzug. Es ist bei der Kerzenfiltration, insbesondere im Laboratorium, stets mit besonderen Kunstgriffen (Überschieben passender langer Reagensgläser über die Kerze) verbunden, auch die letzten Kubikzentimeter zu filtrieren. Dies entfällt bei einer Filterplatte. Hier steht bis zum letzten Augenblick die gesamte Filterfläche auch tatsächlich zur Filtration zur Verfügung. Die Jenaer Ganzglasbakterienfilter werden in verschiedenen Größen mit Plattendurchmessern von 10—120 mm in Form von Filternutschen und Druckfiltern hergestellt. Beim Vergleich von Filtrations-

Tabelle 3.

| Form | Plattendurchmesser in mm | Durchschnittliche Durchlaufzeiten in Min. für frisch dest. Wasser in ccm | |
|--------------|--------------------------|--|------|
| 1 G 5 auf 3 | 30 | 20 | 100 |
| 3 G 5 auf 3 | 30 | 20 | 100 |
| 11 G 5 auf 3 | 40 | 11 | 100 |
| 17 G 5 auf 3 | 60 | 5 | 100 |
| 25 G 5 auf 3 | 90 | 20 | 1000 |
| 26 G 5 auf 3 | 120 | 12 | 1000 |

leistungen muß stets beachtet werden, daß z. B. ein Filter der Form 3 G 5 auf 3 mit einem Plattendurchmesser von 30 mm gegenüber einer Filterkerze eine sehr geringe Filterfläche besitzt. Tabelle 3 gibt für eine Reihe von Bakterienfilterformen den Durchmesser

der filtrierenden Fläche und die ungefähre Filtrationsleistung beim Vakuum der Wasserstrahlpumpe für die Filtration frisch destillierten Wassers durch G 5 auf 3 Filter der Gruppe M an. Die Jenaer Ganzglasbakterienfilter werden in verschiedener Porosität hergestellt. Die Porenweitenbestimmung erfolgt nach einem von KNÖLL (1, 3) angegebenen Standardverfahren auf Grund der Blasen-druckmethode, das später zu besprechen ist. Jedes einzelne Filter wird auf den Durchmesser seiner maximalen Porenweite und seine Filtrationsleistung geprüft. Die Prüfdaten werden in einem jedem Filter beigefügten Prüfschein vermerkt. Da seit Anbeginn der Fabrikation alle Filter numeriert, und die Prüfdaten aller Filter in Kontrollbüchern vermerkt wurden, läßt sich das Schicksal eines jeden einzelnen Filters verfolgen, was besonders für die Feststellung der Lebensdauer der einzelnen Filter wertvoll ist. Nach ihrer Porenweite teilt man die Filter in 3 Gruppen ein, die mit G, M und F bezeichnet werden (Tabelle 4).

Tabelle 4.

| Bezeichnung | Standardwert | Fiktive Porenweite nach BECHHOLD | Verwendung |
|-------------|-----------------|----------------------------------|--|
| G (grob) | unter 445 mm Hg | $> 1,7 \mu$ | für die Filtration größerer Mikroorganismen (Hefe) und für Zwecke der Bodenanalyse u. dgl. |
| M (mittel) | 445—750 mm Hg | $1,7—1,0 \mu$ | ausgesprochene Bakterienfilter |
| F (fein) | über 750 mm Hg | $< 1,0 \mu$ | langsam filtrierende Filter für bakteriologische Sonderaufgaben |

Die Jenaer Ganzglasbakterienfilter G 5 auf 3 werden wie die Filterkerzen zumeist in Verbindung mit Saugflaschen verwandt, auf die sie vermittels eines durchbohrten Gummistopfens aufgesetzt werden.

Da es sich aber um Glasgeräte handelt, ergibt sich auch die Möglichkeit, kompliziertere Ganzglasapparaturen herzustellen, bei denen durch Verschmelzen der einzelnen Teile möglicherweise undichte Stellen auf ein Minimum reduziert werden können.

Für die in Abb. 12 und 8 im Schnitt gezeigte Bakterienfiltrationsglocke, die sich besonders gut zu Arbeiten eignet, bei denen man jede Fremdinfektion des Filtrates mit peinlichster Sorgfalt ausschalten will, hat sich ein entsprechendes Verteilerbrett für Serienfiltrationen sehr gut bewährt (Abb. 13). Diese Filtrationsglocke, die sich nicht nur für das bakteriologische Laboratorium, sondern auch für die Apotheke empfiehlt, gestattet

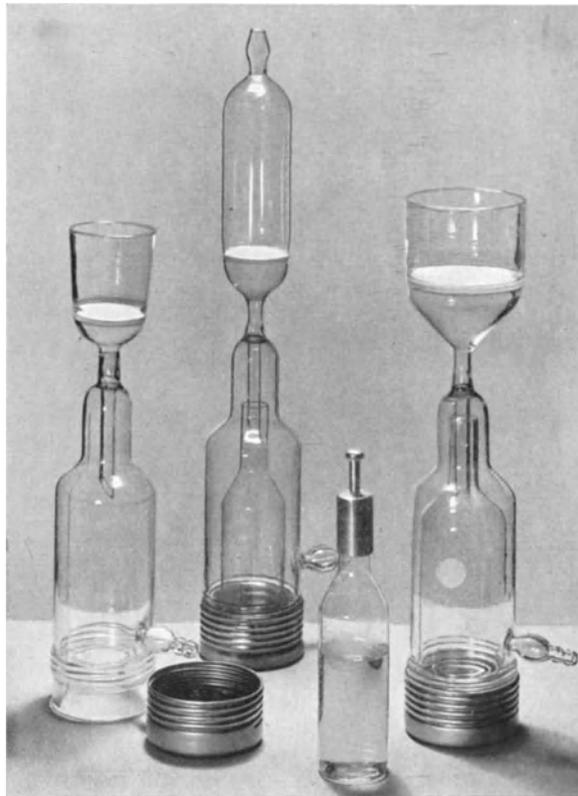


Abb. 12. Bakterienfiltrationsglocken für Vakuum und Druckfiltration.

sogar Alkohol unter laufendem Vakuum praktisch ohne Verlust zu filtrieren. Wenn bei der Filtration von 100 ccm 96%igem Alkohol unter laufendem Vakuum in eine Saugflasche von 200 ccm ein Verlust von einem Viertel des Gesamtvolumens auftrat, so ist bei der Vakuumfiltration vermittels einer Filtrationsglocke in ein 100 ccm Filtrataufnahmegefäß praktisch kein Verlust nachweisbar. Nach dem Prinzip der Filtrationsglocke wurde auch ein Mikrofilter entwickelt zur Filtration kleinster Flüssigkeitsmengen. In Abb. 15 sind vier derartige

Mikrofilter an dem Druckverteiler aufgehängt. Dieses Mikrofilter besitzt einen Plattendurchmesser von 20 mm und eine Filterplatte der Porosität G 5 allein, die bei diesem geringen Durchmesser eine Druckdifferenz von 1 Atmosphäre aushält. Der Flüssigkeitsverlust in diesem Filter beträgt nur etwa 0,2 ccm, bei einer durchschnittlichen Filtrationsleistung von 10 ccm frisch destillierten Wassers beim Vakuum der Wasserstrahlpumpe in einer Zeit von 3—6 Minuten. Selbstverständlich muß man bei diesem ganz geringen Filterdurchmesser die zu filtrierende Flüssigkeit besonders gut vorreinigen. Filtriert wird in ein von

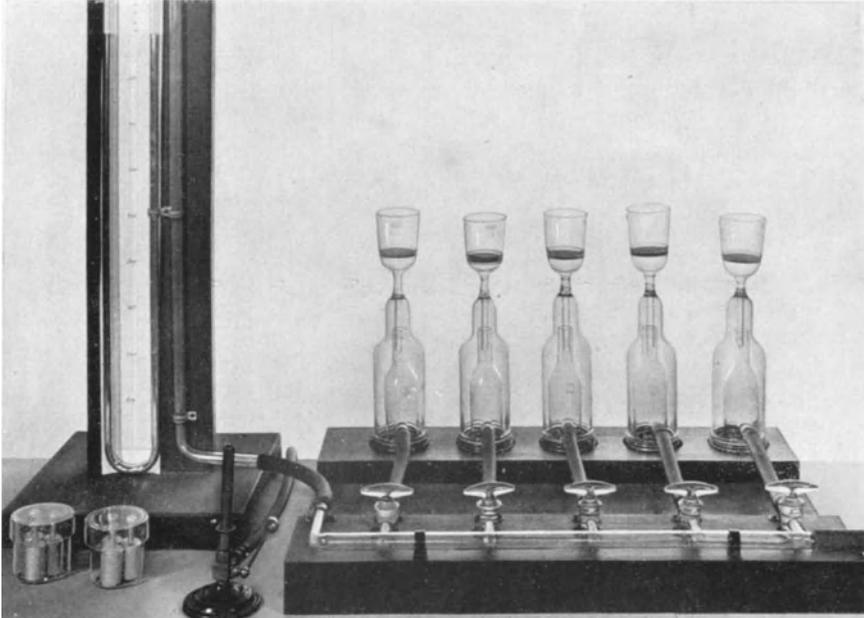


Abb. 13. Verteilerbrett für Bakterienfiltrationsglocken.

unten in das Rohr eingeführtes Reagensglas, das bei der Filtration unter Überdruck durch einen Wattepfropfen festgehalten wird. Bei Verwendung eines durchbohrten Gummistopfens mit durchgehendem Glasrohr und Wattefilter zum Abschluß kann man auch unter Vakuum filtrieren.

Nach dem gleichen Prinzip der Trennung von Sauggefäß und Filtrationsaufnahmegefäß wurde ein ganz aus Glas bestehendes Bakterienfiltergerät hergestellt (Abb. 14). Ein Ganzglasbakterienfilter von 3 cm Filterdurchmesser, das sowohl als Vakuumfilter als auch nach Abschluß durch einen Gummistopfen als Druckfilter Verwendung finden kann, ist in ein Glasrohr eingeschmolzen, das unten durch einen Schliffteil abgeschlossen werden kann. In dieses Gerät passen als Filtrationsaufnahmegefäße Reagensgläser von 180×18 mm. Durch die Verwendung der Schliffverbindung konnte jegliche Gummidichtung ausgeschaltet werden. Das kleine Gerät hat sich sehr bei der Durchführung von Reihen- und Einzelversuchen bewährt, bei denen relativ geringe Mengen (bis zu 30 ccm Sterilfiltrat) benötigt wurden. Die Möglichkeit, wahlweise unter Vakuum und unter Überdruck zu filtrieren, ist besonders bei der Sterilfiltration bewachsener Serumbouillon und ähnlicher Flüssigkeiten von Vorteil.

Die Jenaer Ganzglasbakterienfilter haben von den Hartfiltern die geringste Porenweite. Bei ihnen erfolgt die Filtration nicht ausschließlich, aber doch zum größten Teil infolge Siebwirkung. Es läßt sich dies sehr gut dadurch zeigen, daß Bakterienfilter, die man mit einer dichten Bakterienaufschwemmung verstopft hat, nach Abspritzen der Oberfläche mit einem kräftigen Wasserstrahl, praktisch wieder die alte Durchlaufzeit für eine bestimmte Wassermenge zeigen. Man wird also zweckmäßigerweise die Bakterienfilter zunächst mit Wasser abspülen, soweit man nicht mit infektiösem Material gearbeitet hat. Ist dies der Fall, so werden die Filter vorerst im Dampftopf oder Autoklav sterilisiert. Daran anschließend wird dann die Oberfläche mit kräftigem Wasserstrahl abgespritzt. Es kommt völlig auf die Art der zu filtrierenden Lösung, ob keimreich oder keimarm, eiweißreich oder eiweißarm, an, wie oft man die Reinigung allein durch Abspritzen und Durchspülen vornehmen kann. Ein Rückspülen ist bei den Doppelschichtenfiltern besser zu vermeiden, da unter Umständen die G 5 Schicht von der G 3 Schicht abgerissen werden kann. Wenn die Filtrationsgeschwindigkeit des Filters dann nach mehrmaliger Benutzung abgenommen hat, so erfolgt eine chemische Reinigung mit heißer konzentrierter Schwefelsäure, der etwas Salpetersäure zugesetzt ist. Zur Reinigung wird die etwa 80° warme Schwefelsäure auf das Filter gegeben, kurz angesaugt, bis die ersten Säuretropfen durchtreten, und einige Zeit, am besten über Nacht, stehen gelassen. Ist die Filterplatte sehr stark verstopft, so kann man auch ohne Bedenken die Schwefelsäure etwa 100—150° heiß aufgießen. Will man das Filter möglichst rasch nach der Reinigung weiter verwenden, so filtriert man die warme Schwefelsäure bald nach Aufgießen durch das Filter und wäscht mit destilliertem Wasser so lange unter Vakuum nach, bis das Filter bei Prüfung mit salzsaurem Bariumchloridlösung keine Sulfatreaktion mehr gibt. Das Auswaschen der Säure kann durch Spülen mit angewärmtem destilliertem Wasser beschleunigt werden. Es muß dringend vor der Verwendung von Bichromatschwefelsäure zur Reinigung von Glasfiltern, überhaupt von Glasgegenständen, gewarnt werden, soweit diese zu biologischen Arbeiten Verwendung finden. Die durch Reduktion von Chromsäure entstehenden Chrom-III-Salze werden infolge entgegengesetzter elektrischer Ladung von der Glasoberfläche festgehalten und bei nicht voraussehenden späteren Gelegenheiten wieder langsam abgegeben. Dadurch ist eine Vergiftung biologischer Substanzen sehr leicht möglich. Besonders E. P. LAUGH hat auf diese Möglichkeit hingewiesen. Die bei der Reinigung mit konzentrierter Schwefelsäure unter geringem Zusatz von etwas Salpetersäure entstehenden Reaktionsprodukte der Reinigungslösung werden nicht adsorbiert und können leicht ausgewaschen werden. Der Angriff der heißen konzentrierten Schwefelsäure auf das Geräteglas 20, selbst in der allerfeinsten Verteilung, wie es in der Bakterienfilterplatte vorliegt, führt nur bei den ersten Reinigungen zu praktisch ganz geringen Gewichtsabnahmen. Abb. 16 zeigt z. B. die Gewichtsverlustkurve zweier Jenaer Ganzglasbakterien-

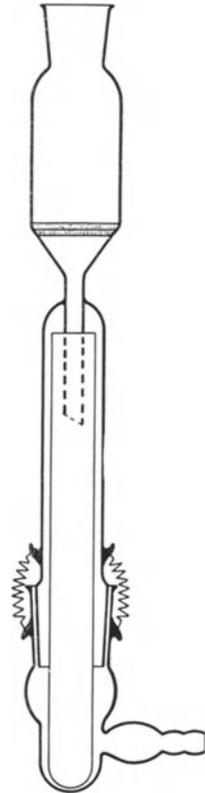


Abb. 14.
Ganzglasgerät zur
Bakterien-
filtration.

filter 3 G 5 auf 3 von 30 mm Plattendurchmesser. Das Gewicht der Filterplatte selbst beträgt etwa 4 g. Diese Bakterienfilter wurden 120mal völlig mit Bakterien verstopft und dann ohne Abspülen der Bakterien 120mal mit 140° heißer konzentrierter Schwefelsäure mit Salpetersäurezusatz gereinigt, wobei die Schwefelsäure stets über Nacht im Filter stand. Nach je 10maligem Verstopfen mit Bakterien wurde jedes Filter 2mal auf diese Art gereinigt, so daß jedes Filter am Ende der Versuchsreihe im ganzen 132mal mit Säure behandelt war. Nach je 10 Versuchen wurde der Gewichtsverlust, die Porenweite und die

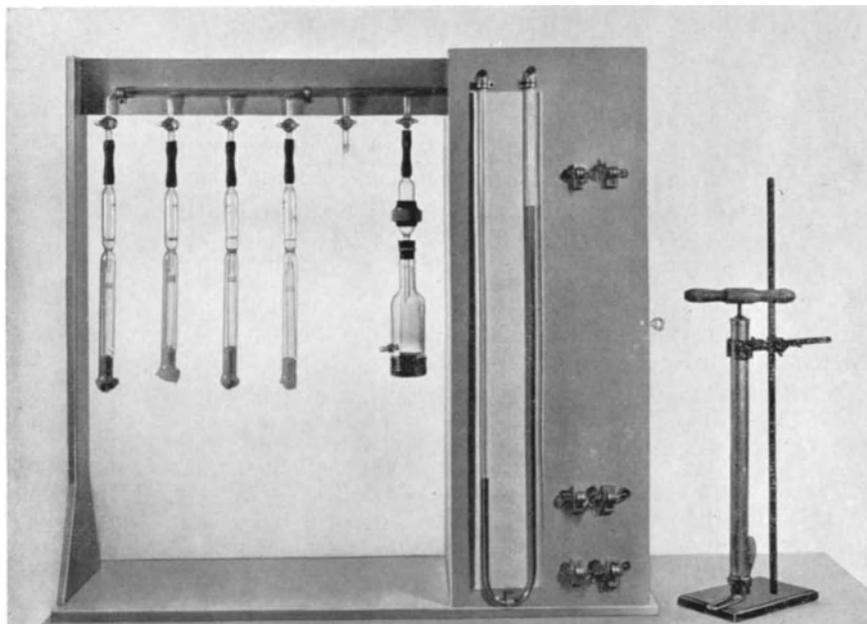


Abb. 15. Druckverteiler mit vier Mikrofiltern G 5 und einem mittels Gummistopfen in eine Filtrationsglocke befestigten Ultrafiltrationsapparat nach GRABAR.

Wasserdurchlaufzeit bestimmt. Die Kurve zeigt die Gewichtsabnahme in Zehntel Milligramm. Die Parallelbestimmungen der Porenweite und die Filtrationsleistung zeigte völlig gleichbleibende Werte. Selbstverständlich filtrierten die Filter auch noch unbedingt steril. BERRY berichtet Ähnliches von den von ihm geprüften G 5 auf 3 Filtern nach 50maligem Reinigen; die Filter filtrieren genau wie am Anfang steril. Die Tatsache, daß nach anfänglichem durch die Gewichtsabnahme in Erscheinung tretenden geringen Säureangriff auf das Glas bei weiterer Behandlung ein Stillstand eintritt, stimmt mit den Erfahrungen, die GEFFCKEN und PRAUSNITZ bei Untersuchungen des Säureangriffs auf Glas sammelten, überein. Durch die Säurebehandlung wird die Glasoberfläche zunächst angegriffen und aus ihr die löslichen Bestandteile herausgeholt. Dadurch bildet sich eine dichte Gelschicht, die den weiteren Angriff stark abremst. Man kann sagen, daß bei allen einigermaßen widerstandsfähigen Gläsern nicht das Glas selbst, sondern die auf die geschilderte Weise entstehende Gelschicht die praktische Haltbarkeit bestimmt. Dabei sind die Eigenschaften der Gelschicht von der Zusammensetzung des Glases vorbedingt.

Diese Gelbildung bei dem Säureangriff auf Glas läßt sich am besten mit der Oxydbildung z. B. auf Aluminium vergleichen, durch die dieses Metall dann vor weiteren Angriffen hervorragend geschützt ist.

Die Sterilisation der Jenaer Ganzglasbakterienfilter kann sowohl im Dampftopf als auch im Autoklav oder auch im Trockenschrank erfolgen. Man achte nur darauf, daß besonders bei größeren Filtern die Erhitzung und Abkühlung, um die Gefahr des Auftretens von Sprüngen im Glas sicher auszuschließen, nicht allzu rasch erfolgt. Verwendet man einen Autoklaven mit Vakuumanschluß zur raschen Entfernung des Dampfes, dann darf bei der Sterilisation der Ganzglasbakterienfilter kein Vakuum angewandt werden. Man läßt vielmehr den Dampf allmählich abströmen, um allzu schnellen Temperaturabfall zu vermeiden. Die Sterilisation ungereinigter Filter im Trockenschrank ist selbstverständlich nicht zu empfehlen, da die eingetrockneten Bakterienleichen bzw. koagulierten und getrockneten Eiweißsubstanzen sich bei der Säurereinigung schlechter lösen, so daß diese eventuell mehrfach wiederholt werden muß.

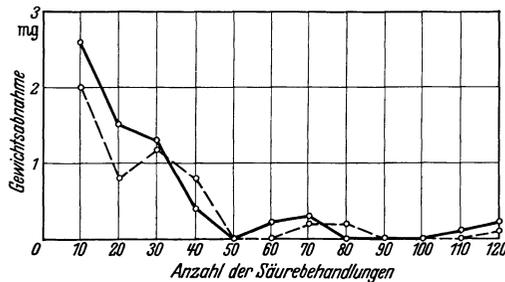


Abb. 16. Gewichtsverluste von 2 Ganzglasbakterienfiltern nutschten 11 G 5 auf 3 nach Säurebehandlung.

Die Jenaer Ganzglasbakterienfilter haben sich besonders im bakteriologischen Laboratorium und in der Pharmazie zur sicheren Sterilfiltration hochwertiger Lösungen gut bewährt. Es handelt sich bei diesen Filtern, da der Hauptwert auf unbedingte Sicherheit der Sterilität gelegt wurde, nicht um Filter für große Filtrationsleistungen. Trotzdem ist es möglich, z. B. mit Filtern der Form 26 G 5 auf 3, 120 mm Plattendurchmesser, etwa 4—5 Liter Sterilfiltrat in der Stunde bei der Filtration schwebstoffarmer wäßriger Lösungen zu erzielen. Zur kleintechnischen Filtration in der pharmazeutischen Industrie wurde ein Filtergerät mit vier parallel geschalteten Druckfiltern von 120 mm Plattendurchmesser entwickelt, das eine tägliche Filtrationsleistung von etwa 100—150 Liter besitzt. Die Jenaer Ganzglasbakterienfilter sind in einer größeren Anzahl von Veröffentlichungen näher beschrieben und auf ihre Leistungsfähigkeit auf den verschiedensten Gebieten hin überprüft worden. Da hierüber noch keinerlei zusammenfassende Darstellung gegeben ist, sei wenigstens auf die wichtigsten Arbeiten kurz eingegangen.

ENGELHARDT berichtet über Ganzglasbakterienfilter für biologische Arbeiten. Als Versuchsmaterial diente Bierhefe und bakterientrübes Bier. In allen Fällen waren die Filtrate steril. Er weist besonders auf die Anwendung der Bakterienfilter G 5 auf 3 bei der Herstellung von Hefewasser und Hefeaulysat hin. Da die für die Herstellung dieser Nährlösungen angewandte Hefe Sarzinen (und auch andere Bakterien) enthalten kann, deren Leichen auch nach einer eventuellen Hitzesterilisation in Nährlösungen herumschwimmen, so kann ihre Gegenwart beim Mikroskopieren zu Zweifeln und Irrtümern Anlaß geben. Die Filtration durch ein Bakterienfilter G 5 auf 3 sterilisiert nicht nur, sondern entfernt auch eventuelle Bakterienleichen. Zur Zurückhaltung von Hefezellen selbst genügen grobe Ganzglasbakterienfilter. Bei Verwendung von Filter-

tiegeln mit G 5 auf 3 Filterplatten ist eine quantitative Bestimmung von Trockengewichten von Hefe bzw. Bakterien gut möglich.

BACH verwendet Ganzglasbakterienfilter zur gewichtsmäßigen Bestimmung von Bakterienerten und untersucht gravimetrisch die Vermehrung des *Staphylococcus aureus*. Die dabei anzuwendende Versuchsmethodik wird genau beschrieben. Neben der Aufstellung normaler Wachstumsvermehrungskurven wird der Einfluß verschiedener Zuckerarten sowie der Einfluß verschiedener Wasserstoffionenkonzentrationen auf die Vermehrung gewichtsmäßig verfolgt.

CHRISTIANSEN untersuchte die Sterilität der Filtrate von dichten Keimaufschwemmungen von *B. prodigiosum*, *B. melitense*, *B. fluorescens* und versporter Kulturen von *B. mesentericus*. In allen Fällen waren die Filtrate steril. Ein Durchwachsversuch mit *Bact. fluorescens* zeigte nach 2 Tagen im Brutschrank bei 37° Trübung des Filtrates. Diese Versuche wurden im Hinblick auf die Verwendung der Ganzglasbakterienfilter zu Sterilisationen von Arzneilösungen durch Filtration vorgenommen. Filtrationen von Morphinlösungen ergaben sterile Filtrate.

P. HOFMANN untersuchte einmal die Fähigkeit der Ganzglasbakterienfilter steril zu filtrieren, was in jedem Falle bestätigt werden konnte, außerdem das Durchwachsen von Bakterien (*Prodigiosus*- und *Typhusbakterien*) durch die G 5 auf 3 Filter. Die Glasfilter wurden von *Prodigiosus* in 9 bzw. 14 Tagen durchwachsen, ein Kontroll-BERKEFELD-Filter ebenfalls in 14 Tagen. Bei Bouillonkulturen konnten nach 2 Tagen im Brutschrank *Typhusbakterien* im Filtrat nachgewiesen werden. Daneben wurden Versuche zur Sterilfiltration von Toxinlösungen (*Tetanustoxin*, *BANG*-Immuneserum und *Strychnin*) vorgenommen. Während bei dem *BANG*-Immuneserum und dem *Tetanustoxin* eine Abnahme des wirksamen Agens um nahezu die Hälfte festzustellen war, gegenüber einer Abnahme von nur einem Viertel bei BERKEFELD-Filter W, konnte bei der *Strychnin*filtration durch Glasfilter G 5 auf 3 keinerlei Adsorption festgestellt werden, während bei der durch das BERKEFELD-Filter W filtrierten *Strychnin*lösung die Dosis letalis minima zum 1,5fachen der unfiltrierten *Strychnin*lösung bestimmt wurde. Es ist schade, daß keine Bestimmung über den quantitativen Adsorptionsverlauf für *BANG*-Immuneserum und *Tetanustoxin* vorliegen, da ja ohne Zweifel bei der Adsorption im Ganzglasbakterienfilter nach längerer oder kürzerer Zeit eine Absättigung eintritt.

MORTON und CZARNETZKY filtrierten zur Prüfung der Bakteriendichte der Bakterienfilter G 5 auf 3 Bouillonkulturen von *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* (*SHIGA*), *Eberthella typhosa*, *Serratia marcescens*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Hemophilus influenzae*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus albus*, *Streptococcus hemolyticus*, *Vibrio cholerae* und *Vibrio metchnikovi*. In keinem Falle konnte der Durchtritt von Keimen in das Filtrat festgestellt werden. Verf. empfehlen bei dichten Kulturen eine Vorreinigung vorzunehmen, um die Filtrationsleistung heraufzusetzen. Die meiste Anwendung fanden die Ganzglasbakterienfilter zur Herstellung steriler Lösungen von Zuckerarten zum Zusatz zu Kulturmedien. Bei dieser Gelegenheit sei auf eine Arbeit von BAUMGARTNER hingewiesen, der die Überlegenheit der Sterilisation von Zuckerlösungen durch Filtration gegenüber der Hitzesterilisation feststellt.

BAUMGARTNER fand, daß sich in der Lösung eines reduzierenden Zuckers in Bouillon oder einer Pufferlösung bei Sterilisation im Autoklav oder im Dampf-

topf eine Substanz bildet, die das Wachstum von *Bact. coli* verzögert, und seine Hitzeresistenz herabsetzt. Dabei ergab es sich, daß Zuckerlösungen in destilliertem Wasser zur Bildung dieser toxischen Substanz stärker und länger erhitzt werden müssen, als Lösungen in Bouillon oder Citronensäure-Phosphatpufferlösung. Steril filtrierte Zuckerlösungen vermindern dagegen die Hitzeresistenz von *Bact. coli* nicht, im Gegenteil, sie verleihen ihm sogar einen gewissen Schutz. MORTON und CZARNETZKY fanden die Bakterienfilter G 5 auf 3 auch brauchbar für die Filtration von Staphylokokken, Dysenteriebakteriophagen und Tetanustoxin. Ebenso gelang es, Rattenimmunsera in kleinen Mengen durch Filtration zu sterilisieren. Sie weisen auf den besonderen Vorzug hin, daß dabei verwandte Ganzglasbakterienfilter nur 0,5 ccm Verlust im Filter ergaben, während bei BERKEFELD-Filtern der entsprechende Verlust etwa 4,5 ccm beträgt.

BERRY prüfte die Porenweite und die Bakteriendichte einer ganzen Reihe von Bakterienfiltern, darunter auch Jenaer Ganzglasbakterienfilter. Als besondere Vorzüge findet er die Möglichkeit, daß die Filterplatten in Glasmäntel randdicht eingeschmolzen werden können und daß eine chemische Reinigung möglich ist, die auch nach wiederholter Durchführung die Porenweite nicht beeinflußt. Bei den Bakterienfiltern der Gruppe M konnte in jedem Falle ständige Sterilität der Filter festgestellt werden. BERRY hat vorgeschlagen, die Prüfung der Bakterienfilter statt wie bis dahin mit Äther als Sperrflüssigkeit mit Tetrachlorkohlenstoff durchzuführen.

Auch MILNE prüfte die Ganzglasbakterienfilter im wesentlichen auf ihre Verwendbarkeit in der Pharmazie. Die Filtrate wurden stets steril gefunden. Ein meßbarer Flüssigkeitsverlust während der Filtration konnte nicht festgestellt werden.

WOLLMAN und WOLLMAN versuchten Phagenlösungen von *B. megatherium* durch Filtration zu gewinnen. Bei der Filtration einer Aufschwemmung von *B. megatherium* mit seinem Phagen in physiologischer Kochsalzlösung durch CHAMBERLAND L 3 Kerzen konnten keine Phagen im Filtrat festgestellt werden. Erst bei der Verwendung von Bouillon als Aufschwemmungsmittel passierten die Phagen die CHAMBERLAND-Kerzen. Bei der Verwendung von Ganzglasbakterienfiltern ergab aber das Filtrat einer Suspension in physiologischer Kochsalzlösung praktisch den gleichen Gehalt an Bakteriophagen wie die Filtrate entsprechender Suspensionen in Bouillon durch CHAMBERLAND L 3 Kerzen.

VAN ROOYEN und RHODES verwandten ein Ganzglasbakterienfilter der Gruppe F mit $0,91 \mu$ maximaler Porenweite für Studien an Myxomvirus. Es bewährte sich dabei. Allerdings wird als Nachteil die rasche Verstopfung des Filters angegeben, was jedoch bei einer maximalen Porenweite von $0,91 \mu$ nicht verwunderlich ist. In derartigen Fällen sollten unbedingt nur Ganzglasbakterienfilter der Gruppe M verwandt werden. Sie empfehlen eine Vorfiltration auf dem Ganzglasbakterienfilter durch Aufbringung einer Aufschwemmung zerzupfter SEITZ-Filterscheiben.

THOMANN untersuchte in einer Reihe von Arbeiten die Möglichkeiten zur Herstellung keimfreier wäßriger Arzneilösungen. Bei Filtration unter Anwendung von SEITZ-Filtern wird die Alkali- und Fasernabgabe der EK-Schichten als nachteilig empfunden, bei Membranfiltern die Schwierigkeiten, sie sicher steril zu erhalten. Nach Feststellung der tatsächlichen Filtratsterilität, nach Filtration von bewachsenen Proben destillierten Wassers sowie von

Abschwemmungen von *B. prodigiosus* und *B. mesentericus*, wird die Abgabe wasserlöslicher Stoffe aus den Filtern geprüft. Diese Abgabe ist nur ganz unbedeutend, der p_H des Wassers ist nicht beeinflusst. Bei der Filtration von 0,01 n-Salzsäure konnte keinerlei Säureverlust festgestellt werden. Bei der Filtration von Lösungen von Morphium hydrochloric. konnte kein Verlust im Filter sowie keine Veränderung des p_H der Lösung beobachtet werden. Das gleiche gilt für Filtration von Lösungen von 0,1% Strychnin. nitricum und Lösungen von 33% Coffein.-Natr.-salicylic. Bei lang dauernder Filtration kann eine minimale Konzentrationszunahme um etwa 1% festgestellt werden. Dies dürfte auf die Wasserverdunstung bei der langen Filtration im Vakuum zurückzuführen sein. Durch Filtration 25%iger Traubenzuckerlösung, die mit einem destillierten Wasser von 4000 Keimen pro Kubikzentimeter hergestellt worden war, konnte völlige Sterilität des Filtrates erreicht werden.

SCHWENKE hat sich ebenfalls eingehend mit der Sterilfiltration von Arzneilösungen mit Hilfe der Jenaer Ganzglasbakterienfilter beschäftigt. Zur Bestimmung der Durchlaufzeit der erhaltenen Filtratmenge bei Filtration von genau 25 ccm der zu filtrierenden Lösung wurde ein Filter 11 G 5 auf 3 (Plattendurchmesser 40 mm) verwendet. Tabelle 5 ergibt die für eine Reihe gelöster Substanzen bestimmten Werte. Die Bestimmung des p_H erfolgte mit dem

Tabelle 5.

| | Durchlauf Minuten | Filtratmenge ccm | p_H -Wert | |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------|-----------|
| | | | unfiltriert | filtriert |
| Natriumbicarbonat 5% | 5,5 | 23,8 | 8,8 | 9,0 |
| Quecksilberchlorid 1% | 5,5 | 23,5 | 5,0 | 4,5 |
| Kaliummetarsenit 1% | 11,0 | 23,4 | 8,7 | 9,0 |
| Traubenzucker 10% | 24,0 | 23,4 | 7,0 | 7,2 |
| Psicain 0,3% | 4,5 | 23,8 | 4,0 | 4,0 |
| Cocainhydrochlorid 3% | 5,5 | 23,6 | 4,0 | 4,0 |
| Codeinphosphat 1% | 7,0 | 23,9 | 4,5 | 4,5 |
| Narcotinhydrochlorid 0,1% | 8,0 | 23,9 | 4,5 | 5,0 |
| Atropinsulfat 0,5% | 6,5 | 24,0 | 6,7 | 7,0 |
| Papaverinhydrochlorid 2% | 10,0 | 23,9 | 4,5 | 4,2 |

MERCKschen Universalindicator. Wie zu ersehen, ist keine wesentliche Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration eingetreten. Der unterschiedliche Verlust an Filtrat, der durch das Zurückhalten von Flüssigkeit im Filter bedingt wird, ist im wesentlichen auf verschieden starkes Absaugen zurückzuführen. Zu der Durchlaufzeit für 25 ccm Lösung muß bemerkt werden, daß die heute hergestellten Filter bei gleicher Porenweite etwa 3—4mal so rasch filtrieren. Um direkt in ein Arzneiglas unter Vakuum einfiltrieren zu können, wird eine besondere Nutschenform mit Absaugstutzen in einem um das Ablaufrohr der Nutsche angeschmolzenen Mantel beschrieben.

Zur Sterilfiltration von Blutersatzflüssigkeiten empfehlen VINCKE und NEVER die Verwendung von Ganzglasbakterienfiltern, da durch sie keinerlei Veränderung des Filtrates erfolgt. SANDERS empfiehlt die Ganzglasbakterienfilter zur Sterilisation von Phosphatpufferglucoselösungen. Mit der Sterilisation von Glucoselösung durch Filtration beschäftigen sich auch CORTI, ROSSI und DASTUGUE. Sie finden als einzige von allen Nachprüfern der Jenaer Ganzglasbakterienfilter in zwei Fällen Unsterilität der Filtrate. Da sie aber die Nummern der von ihnen gebrauchten Filter angeben, ließ sich feststellen, daß sie zur Sterilfiltration grobe Ganzglasbakterienfilter mitverwandt haben, bei denen dieses Ergebnis nicht unmöglich ist. Bei anderen Filtrationen durch die

gleichen Filter ergaben diese sterile Filtrate. Es muß also dringend darauf hingewiesen werden, wenn es auf die unbedingte Sterilität des Filtrates ankommt, Ganzglasbakterienfilter der Gruppe M oder F zu verwenden (siehe Tabelle 4).

Zur Sterilfiltration von destilliertem Wasser wurde von KNÖLL das in Abb. 9 dargestellte Filtrationsgerät beschrieben. Es gelingt bei Verwendung frisch destillierten Wassers, das vom Destillationsprozeß her nicht als steril angenommen werden kann, durch kontinuierliche Filtration über Wochen hinaus ohne zwischenzeitige Reinigung oder Sterilisation des Filters ein steriles Filtrat zu erhalten. Ganz allgemein ist es zum Nachweis der Sterilität eines Filtrates notwendig, daß nicht nur kleine Mengen, wie in diesem Fall für das filtrierte destillierte Wasser, auf ihre Sterilität hin untersucht, sondern vielmehr das ganze anfallende Filtrat oder zumindest große Mengen nach Zusatz von konzentrierter Nährlösung bebrütet werden.

WARNER, BRINKHOUS, SEEGERs und SMITH berichten in ihrer Arbeit: „Further Experience With the Use of Thrombin as a Hemostatic Agent“, daß es ihnen möglich war, Thrombinlösungen mit geringem Verlust ihrer Wirksamkeit durch Verwendung von Ganzglasbakterienfiltern bakterienfrei zu erhalten.

Eine große experimentelle Untersuchung über die Verwendung Jenaer Ganzglasbakterienfilter gibt A. MURGIA. Unter den auch wiederholt auf die Möglichkeit ihrer Zurückhaltung durch die verwendeten Ganzglasbakterienfilter geprüften Keimen befinden sich *Vibrio cholerae*, *B. typhi*, *B. vulgaris* (*proteus*), *B. tetani*, *B. melitense*, *B. diphtheriae*. In allen Fällen waren die Filtrate steril. Es sei bei dieser Gelegenheit darauf hingewiesen, daß bisher noch in keinem einzigen Falle das Vorliegen filtrierbarer Bakterienformen auf Grund von Filtrationsversuchen durch Ganzglasbakterienfilter festgestellt wurde. MURGIA prüfte außerdem die Möglichkeit der Gewinnung von Diphtherie- und Tetanus-toxinen und findet, daß sie die Ganzglasbakterienfilter passieren.

Die Ganzglasbakterienfilter G 5 auf 3 wurden auch für eine Reihe von Aufgaben im chemischen Laboratorium mit Nutzen angewandt. Eine auch mikrobiologisch interessante Anwendung fanden sie bei der Durchführung der Strukturanalyse des Bodens durch SEKERA. Abb. 17 zeigt das Gerät, mit dem man nach SEKERA die Verteilung der verschieden großen Porensysteme quantitativ im Boden bestimmen kann. Es beruht dies auf der Tatsache, daß man einer Bodenprobe, die auf eine sehr feinporige Unterlage aufgelegt wird, durch Anlegen verschiedener Saugspannungen das in der Bodenprobe vorhandene Wasser entziehen kann. Die Wassermengen, die bei stufenweise gesteigertem Vakuum abgesaugt, und die bei dem SEKERAschen Gerät in der Bürette gesammelt und gemessen werden, geben ein Maß für die Porenweite und den quantitativen Anteil dieser Porenweite am Gesamtporensystem. Um auch feinere Poren bestimmen zu können, bedient man sich als Prüfmembran (in der Abbildung mit M bezeichnet) einer Jenaer Ganzglasbakterienfilterplatte, die bei 1 Atmosphäre

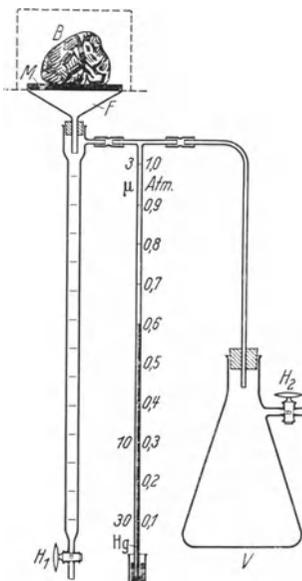


Abb. 17. Vakuumcapillarimeter nach SEKERA zur Strukturanalyse von Bodenproben.

Druckdifferenz in wassernassem Zustand keine Luft durchtreten läßt. Es ist dies bei einer maximalen Porenweite von $2,82 \mu$ und darunter der Fall. Um nun die Ansiedlung von Mikroorganismen aus den untersuchten Bodenproben in der Bakterienfilterplatte, die dadurch natürlich verstopft wird, zu vermeiden, werden diese Capillarimetermembranen nach SEKERA versilbert, so daß die oligodynamische Wirkung des Metalls die Bakterienvermehrung in der Fritte unmöglich macht. Auch für die Bakterienfiltration selbst hat man eine derartige Versilberung vorgeschlagen; letzthin hat PERAGALLO (2) über die Verwendung versilberter Kerzen zur Trinkwasserfiltration berichtet, sie sollen gewöhnlichen Filterkerzen gegenüber, auch bei künstlicher Infektion des Wassers mit Coli- und Typhuskeimen, weit überlegen sein.

Lockerfilter.

Im Anschluß an Untersuchungen über die Bestimmung des Keimgehalts der Luft, bei denen man experimentell so vorging, daß ein abgemessenes Luftquantum durch poröse Materialien (Sand, Glaspulver, Asbestfasern) hindurch geleitet wurde, versuchte man auch mit den Mitteln des

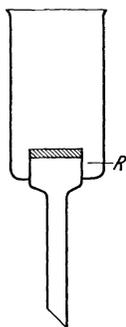


Abb. 18. Glasteil des KNORRSchen Kieselgurfilters.

Laboratoriums Filter zu improvisieren, mit denen aus Flüssigkeiten Bakterien mit Sicherheit abfiltriert werden konnten. Heute haben diese Versuche fast nur noch historisches Interesse, die Asbestfaserfilter vor allem, weil sich von ihnen die SEITZschen EK-Schichten ableiten. Seit der Mitte der 80er Jahre tauchen immer wieder in der Literatur Angaben über derartige selbstherstellbare Filter auf, mit denen jedoch in der Regel nur der Autor selbst arbeiten konnte. Es war in den meisten Fällen auch wesentlich einfacher, käufliche Hartfilter zu verwenden, als die doch nur mühsam unter besonderen Bedingungen selbst herzustellenden Bakterienfilter. Filter aus Asbestfasern sind wohl die ersten, die eine etwas größere Verbreitung gefunden haben. HESSE und vor allem HEIM machten über ihre Herstellung genauere Angaben, und HEIM war es auch,

der einen zweckmäßigen Filterkörper zur Verwendung mit Asbestfasern angab. Als einziges selbst herstellbares Bakterienfilter (wenn man von den Kollodiumfiltermembranen absieht) dürfte wohl das KNORRSche Kieselgurfilter (Abb. 18) genannt werden. Wesentlich für sein sicheres Funktionieren ist das Prinzip des Umweges. Eine kleine Glasfilternutsche grober Porenweite ist derart in ein größeres Mantelgefäß eingeschmolzen, daß um die Nutsche herum ein ringförmiger Raum R entsteht. Als Filtermaterial wird Kieselgur verwendet, und zwar in einer 20%igen Aufschwemmung in destilliertem Wasser, die man mit dem Glasfilter zusammen im Dampf sterilisiert. Man gießt in das zur Filtration auf eine Saugflasche aufmontierte Filtergefäß die sterile Kieselgurschicht ein und saugt die Flüssigkeit langsam ab. Die Kieselgurschicht soll etwa $\frac{1}{2}$ —1 cm über der Glasfilterplatte stehen. Nach Auswechseln der Vorlage kann die zu filtrierende Lösung aufgegeben und unter Vakuum durchfiltriert werden. Dadurch, daß das Filtermedium auch den Raum R erfüllt, ist es durch dieses Prinzip des Umweges unmöglich gemacht, daß Keime direkt an der Wand entlang durch die grobe Glasfilterplatte in das Filtrat gelangen können. Neuerdings hat HAAG bei seinen Untersuchungen über

Milzbrandvariabilität zur sterilen Filtration seiner Lösungen ausschließlich dieses Kieselgurfilter verwendet. Die zur Wasserfiltration sowie zur Klärung von Bier und Obstsaften dienenden Metallfilter von PICKARD bedienen sich ebenfalls der Kieselgur als Filtermedium. Es wurde schon früher vorgeschlagen, die Aufschwemmungen eines feinkörnigen Filtermaterials, in der Hauptsache Kieselgur, in dünner Schicht auf Bakterienfilter aufzubringen, um deren Zuverlässigkeit zu erhöhen, außerdem auch, um die Filterreinigung zu erleichtern, vor allem aber, um die Filtrationsleistung zu steigern. Es wirkt nämlich in diesem Falle das aufgebrauchte feinpulverige Filtermaterial als Vorfilter, so daß an die eigentliche Bakterienfilterschicht eine wesentlich keimärmere Suspension herankommt. In dem Abschnitt über Filtrationsleistung wird auf diesen Punkt noch näher eingegangen werden, der auch in der technischen Filtration bei der Verwendung von „Filterhilfsstoffen“ eine große Rolle spielt.

SEITZ-EK-Schichten.

Die SEITZschen EK-Schichten (Entkeimungsschichten) entwickelten sich aus den Anschwemmfiltern, wie sie in der Kellereitechnik zum Klären von Weinen üblich sind. Dabei wird ein Gemisch von Asbestfasern mit Cellulosefasern in dem Filter so lange im Kreis herumgepumpt, bis sich alle Fasern auf einem als Filterträgerschicht dienenden Metallnetz abgesetzt haben. Erst von diesem Augenblick an, beginnt die eigentliche Blankfiltration. Dieses Vorgehen ist selbstverständlich bei einer Sterilfiltration unmöglich. So wurde dazu übergegangen, Filterplatten herzustellen, die, in Filterapparate eingespannt, zur Filtration verwendet werden. Erstmals berichtet SCHMITTHENNER über diese Filter zur Weinentkeimung auf kaltem Wege durch Filtration. Die SEITZ-EK-Schichten waren die ersten Bakterienfilter, die eine keimfreie Filtration in größtem Stil ermöglichten, insbesondere auf dem Gebiet der Filtration von Obstsaften mit ihrem hohen Gehalt an Pektinen und von stark eiweißhaltigen Flüssigkeiten, wie z. B. von Seren. So ist die gesamte Süßmostherstellung, soweit sie sich der Sterilisation durch Filtration bedient, auf die Verwendung der SEITZ-EK-Schichten angewiesen. Diese Bakterienfilterschichten unterscheiden sich dadurch von allen anderen Bakterienfiltern, daß sie nur ein einziges Mal verwendet werden und nach Erschöpfung der Schicht, wenn die Filtrationsleistung zu stark abgenommen hat, ausgewechselt werden. Gerade der letzte Punkt spielt ohne Zweifel bei der industriellen Anwendung der Bakterienfiltration eine wichtige Rolle, da einerseits der Wert der zu filtrierenden Lösung die Filterkosten trägt, andererseits die Reinigung anderer Filter Zeit und Arbeitskraft kostet. Da die EK-Schichten an sich Lockerfilter darstellen, bei denen eine Porositätsbestimmung zur Feststellung, ob das geprüfte Filter bakteriendicht ist oder nicht, unmöglich ist, so ist ihre Herstellung rein auf Grund der Fabrikationserfahrungen notwendig. Da aber die EK-Schichten der einzelnen Fertigungsserien einer laufenden bakteriologischen Kontrolle unterzogen werden, so kann man bei ihrer Anwendung mit ziemlicher Sicherheit damit rechnen, ein keimfreies Filtrat zu erhalten. Insbesondere werden die in der technischen Mikrobiologie wichtigen Keime mit Sicherheit abgefangen. Zur Filtration von Serum wurden außerdem besondere EK-Serumschichten entwickelt, die eine noch größere Sicherheit für Keimfreiheit des Filtrates bieten. Da es sich bei der Bakterienfiltration durch SEITZ-EK-Filter ganz im

wesentlichen um eine Adsorptionswirkung des Materials handelt, so kann man besonders bei der Filtration im Laboratorium in Zweifelsfällen durch doppelt übereinandergelegte EK-Schichten filtrieren. Sie können fertig einsetzbar in Packungen sterilisiert geliefert werden. Außerdem ist ohne weiteres eine Sterilisation im Autoklav und Dampftopf möglich. Bei größeren Apparaten wird zur Sterilisation Dampf durch das zusammenmontierte Filtergerät hindurchgeleitet. Das SEITZ-Filter ist seinem ganzen Wesen nach zur Filtration größerer Mengen bestimmt. Seine Hauptanwendungsgebiete sind die Entkeimung von Obstsäften, Trinkwasserfiltration und Filtration von Heilseren, worauf besonders SZIGETI hinweist. Wie besondere Untersuchungen zeigen, bleibt der Serumtiter bei der Filtration weitgehend geschont. Trotzdem muß bei der Filtration kleiner Mengen aktiver Substanzen stets mit einer gewissen Adsorption gerechnet werden.

So stellten z. B. CHOPRA und ROY fest, daß verdünnte Lösungen von Saponin und Cyclamin ihre hämolysischen Eigenschaften nach Passagen durch SEITZ-Filter verlieren. Ähnlich werden bakterielle Hämolysine beeinflusst. Verdünntes Komplement und Amboceptor werden bei der Filtration durch SEITZ-Filter inaktiviert. Dagegen werden konzentrierte Lösungen nicht beeinflusst. Auch bei der Untersuchung bakterieller Toxine in verdünnten Lösungen führt die Verwendung von SEITZ-Filtern zu Schwierigkeiten. Es kommt also bei der Filtration aller aktiver Substanzen stets auf die Konzentration und die Mengen im Vergleich zu der Menge des Filtermediums an. Wirklich vergleichende Untersuchungen über die Adsorption verschiedener Gruppen biologisch wichtiger Substanzen bei der Filtration durch verschiedene Filtermedien stehen noch aus.

Bei der Verwendung der SEITZ-EK-Schichten zur Filtration im Laboratorium, die zweckmäßig in den Filtergeräten nach UHLENHUTH und nach MANTEUFFEL durchgeführt werden, ist vor allem darauf zu achten, daß keine zu stark keimhaltigen Lösungen filtriert werden, da dann immerhin einmal mit dem Durchtreten von Keimen gerechnet werden muß. Außerdem läßt wie bei allen Filtern die Filtrationsgeschwindigkeit dann rasch nach. Bei der Montage der EK-Schichten in das Filtergerät ist als Vorzug besonders zu bemerken, daß die EK-Schichten ohne Zwischenschalten von Gummidichtungsscheiben eingesetzt und eingespannt werden können. Dadurch entfallen unangenehme Fehlermöglichkeiten, die bei der Verwendung von nicht ganz tadellosen Gummidichtungsringen immer vorhanden sein können. Die Filtergeräte nach MANTEUFFEL und nach UHLENHUTH sind aus Messing hergestellt und versilbert. Die oligodynamische Wirkung der Metallgeräte kann nun zu einer beachtlichen Fehlerquelle in der bakteriologischen Arbeit werden, da die in diesen Geräten filtrierten Lösungen Metallionen aufnehmen und dadurch eine gewisse Bactericidie erhalten. PÜSCHEL hat dieser Möglichkeit eine eigene Untersuchung gewidmet. Es hatte sich im Verlaufe von Untersuchungen über das Verhalten pathogener Darmkeime in natürlichen Wässern, die vor dem Versuch durch Filtration entkeimt worden waren, ergeben, daß die Filtrate im Gegensatz zu nichtfiltrierten Kontrollen, bei denen sich die eingesäten Bakterien wenigstens einige Tage in gleicher Zahl hielten, nach 24 Stunden fast immer entweder steril oder wenigstens äußerst keimarm waren. Hitzesterilisiertes Wasser zeigte diese Eigenschaft nicht. Da angenommen wurde, daß die Asbesteinlage vielleicht bactericide Substanzen abgeben kann, wurden Abgüsse vom Filtermedium und dem metallenen Filtergerät auf ihre Einwirkung gegenüber Bakterien untersucht. Dabei zeigte sich,

daß allein das Metall des Filtergerätes die Ursache für die Bakterienschädigung war. Wie ausgedehnte weitere Versuche ergaben, kann die Benutzung des versilberten Filterapparates zu einer beträchtlichen Fehlerquelle beim bakteriologischen Arbeiten werden, ganz besonders, wenn mit nährstoffarmer Flüssigkeit und relativ geringer Bakterieneinsaatmenge gearbeitet wird. PÜSCHEL wirft die Frage auf, ob Mißerfolge bei der Gewinnung von Phagen und bei der Untersuchung von filtrierbaren Virusarten nicht unter Umständen auf die Benutzung von SEITZ-Filtern zurückzuführen sind. (Es muß dies selbstverständlich so verstanden werden, daß nicht das Filtermedium, sondern vielmehr das Filtergerät die Schädigung abgibt.) Dies ist nicht nur bei den genannten Filtergeräten für SEITZ-Filter, sondern generell anzunehmen, wenn das Filtrans oder Filtrat in einem beliebigen Filterapparat mit oligodynamisch wirksamen Metallen in Berührung kommen kann. Außerdem wird die Frage aufgeworfen, ob bei Prüfungen auf Bakteriendichtigkeit von SEITZ-Filtern nicht die dem Filtrat durch die Metallapparatur mitgeteilte oligodynamische Wirkung Sterilität vortauschen kann.

Die Verwendung von SEITZ-EK-Schichten zur Filtration von Flüssigkeiten, die alkaliempfindlich sind, muß mit einiger Vorsicht geschehen, denn während der Filtration geben die EK-Schichten Alkali an das Filtrans ab. SCHWENKE, der die Brauchbarkeit des SEITZ-Filterns im Apothekenbetrieb untersuchte, prüfte auch die Höhe der Alkaliabgabe. Um diese quantitativ zu ermitteln, wurden 120 ccm destillierten Wassers durch eine EK-Schicht von 3 cm Durchmesser filtriert und in Fraktionen zu je 20 ccm aufgefangen. Die einzelnen Fraktionen wurden mit 1/10 n-HCl titriert.

Tabelle 6.

| Nr. | | Verbrauch an 1/10 n-HCl | Entspricht NaOH | Nr. | | Verbrauch an 1/10 n-HCl | Entspricht NaOH |
|-----|--------|----------------------------|--------------------|-----|--------|----------------------------|--------------------|
| 1 | 20 ccm | 0,12 cm | 0,48 mg | 4 | 20 ccm | 0,10 cm | 0,40 mg |
| 2 | 20 „ | 0,12 „ | 0,48 „ | 5 | 20 „ | 0,07 „ | 0,28 „ |
| 3 | 20 „ | 0,12 „ | 0,48 „ | 6 | 20 „ | 0,04 „ | 0,15 „ |

Tabelle 6 gibt den Verbrauch an 1/10 n-HCl für die verschiedenen Filtrationportionen an. Eine eigene Nachprüfung mit SEITZ-EK- und EK-Serumschichten von 6 cm Durchmesser ergab praktisch ähnliche Werte. Bei der Filtration von 1 Liter destillierten Wassers durch eine EK-Schicht von 6 cm Durchmesser betrug die zur Neutralisation notwendige Menge an 1/10 n-HCl 3,92 ccm, unter Berücksichtigung des Leerwertes einer Kontrolltitration. SCHWENKE empfiehlt bei der Filtration besonders alkaliempfindlicher Arzneimittel, z. B. Narcotinhydrochlorid oder Perkain, der betreffenden Lösung vor der Filtration 1—2 Tropfen 1/10 n-HCl auf je 10 ccm zuzusetzen, um die geringen Alkalimengen aus der Filterschicht zu neutralisieren. Besonders bei der Filtration von Injektionslösungen stört aber außerdem die Abgabe feinsten Asbestfaserteilchen von der Unterseite des Filters. Um dem zu begegnen, ist mehrfach in der Literatur, so z. B. von BERRY und von WHITE, die Vorschaltung eines Jenaer Glasfilters der Porosität G 3 als Faserfänger vorgeschlagen worden. Die Abgabe von Metallspuren aus der Filtrationsapparatur führte HOKES dazu, ein Ganzglasgerät zu konstruieren, in das die EK-Schichten eingespannt werden

können. Zur Filtration kleiner Flüssigkeitsmengen beschreibt BRAUN einen Apparat mit einem Fassungsvermögen von nur 3 ccm. JOHNSTON empfiehlt ein Gerät, bei dem die zur Filtration notwendige Druckdifferenz nicht durch Vakuum oder Überdruck, sondern durch die Zentrifugalkraft bewirkt wird. Die SETZ-EK-Schicht wird auf eine perforierte Zinkscheibe gelegt und auswechselbar in ein Zentrifugenröhrchen einmontiert. Durch die Zentrifugalkraft wird die Flüssigkeit durch das Filter getrieben und sammelt sich im Röhrchen an. Ein ähnlicher Vorschlag wurde auch zur Verwendung mit Ganzglasbakterienfiltern gemacht. Auch in den auf S. 310 beschriebenen Ultrafiltrationsapparat nach GRABAR zur Verwendung von Kollodiummembranen und Membranfiltern lassen sich EK-Schichten einspannen. Wenn man in diesem Filter die als Träger für die Membran dienende Filterplatte in feinerer Porosität (G 3) wählt, so wird auch eine Verunreinigung des Filtrates mit Faserteilchen verhindert.

Filtermembranen.

Im Laufe der Arbeiten über die Filtration von Kolloiden durch besondere Filter aus organischem Material ergab sich auch die Möglichkeit, so sicher bakterienfrei filtrieren zu können. Es ist wohl über die Herstellung keiner Filterart so viel publiziert worden, als über Filtermembranen, insbesondere Kollodiumfilter, da diese Filter im wesentlichen selbst hergestellt werden und Veränderungen der Arbeitsbedingungen und Zusätze für sie praktisch unbeschränkt möglich sind. Die BECHHOLDSchen Eisessigkollodiummembranen und in neuester Zeit die Gradocolmembranen von ELFORD dürften die Kollodiumfilter sein, welche die größte Verbreitung gefunden haben, und von denen die Gradocolmembranen wohl die größte Zuverlässigkeit besitzen. Über die Herstellung der Eisessigkollodiummembranen gibt eine Druckschrift der *Staatlichen Porzellanmanufaktur* Berlin „Gebrauchsanweisung für Ultrafiltergeräte nach BECHHOLD und KÖNIG“ genauere Anweisung. Prinzipiell geht man so vor, daß man 10% Kollodiumwolle in Eisessig löst und dann mit Eisessig weiter verdünnt, so daß man Lösungen verschiedenen Kollodiumgehalts erhält. Die Eisessigkollodiumlösung wird in die Poren geeignet geformter poröser Gefäße, z. B. eines Filtertiegels, gebracht, die als Träger für die Filterschicht dienen. Man geht dabei so vor, daß man unter Vakuum die Gefäße mit Eisessigkollodiumlösung füllt, kurz ansaugt, so daß sie in die Poren eindringt, das überschüssige Material zurückgießt und dann z. B. den Tiegel in Wasser oder verdünnte Essigsäure bringt zur Koagulation der Kollodiummembran. Je nach dem Prozentgehalt an Kollodiumwolle und je nach der Koagulationsflüssigkeit erhält man enge oder weite Poren. Diese Eisessigkollodiummembranen gestatteten es erstmalig, Größenbestimmungen an Viren an Hand von Filtrationen durch Membranen abgestufter Porenweite vorzunehmen. Als Membranträger verwendet man für die Eisessigkollodiummembranen entweder Porzellanfiltertiegel oder -beutel oder Glasfiltergeräte. Ein besonderes Glasfiltergerät als Träger für Kollodiummembranen hat WILENSKY angegeben. Bei diesem Gerät wird die zu filtrierende Lösung von außen nach innen gesaugt. Es steht dabei durch Verwendung einer Glasfilterkerze eine große Filterfläche zur Verfügung. Nach Abnehmen der eingeschliffenen Glaskappe läßt sich dann aus dem Inneren das Filtrat herauspipettieren. Untersuchungen von ELFORD und anderen Autoren ergaben, daß diese Eisessigkollodiummembranen den Nachteil besitzen, daß sie in ihren

Porenweiten stark streuen. Mittlere Porenweite und maximale Porenweite liegen weit auseinander. Aus diesem Grunde sind von ELFORD Kollodiummembranen angegeben worden, die eine außerordentliche Gleichmäßigkeit der Porenweite besitzen sollen. Dementsprechend ist auch die Herstellung der Filter ganz besonders sorgfältig unter Konstanthalten aller Arbeitsbedingungen, z. B. der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit des Gießraumes, auszuführen. Es gelingt aber nach dieser Methode nicht nur gleichmäßige Filter, sondern auch reproduzierbare Filterporenweiten zu erhalten. Bei der Eichung dieser Filtermembranen wird, was für die Zwecke der Virusforschung ausreicht, die mittlere Porenweite bestimmt, und zwar auf Grund der Bestimmung der Filtrationsleistung eines Membranausschnittes unter bestimmtem konstanten Druck. Die maximale Porenweite soll etwa das Doppelte der mittleren betragen. Eine eingehende Darstellung der Technik, nach der die Gradocolmembranen hergestellt und auf ihre mittlere Porenweite hin geprüft werden, gibt ELFORD im Handbuch der Virusforschung an, auf die für Einzelheiten verwiesen sei. Abb. 19 gibt aus dieser Arbeit eine Darstellung der Porenweiten, die bei der Herstellung der Membranen aus einer Kollodiumstammlösung und bei Zusatz von Wasser einerseits zur Herstellung gröber poriger Filter und durch Zusatz von Methylalkohol, Eisessig und Äthylenglykolmonoäthyläther andererseits zur Herstellung engporiger Membranen erzielbar sind. Diese Gradocolmembranen können auch zum Nachweis bzw. zur Größenbestimmung filtrierbarer Bakterienformen von Bedeutung werden. Hier dürften im wesentlichen die aus der Kollodiumstammlösung herzustellenden Membranen mit etwa 750 $m\mu$ Porenweite bis herab zu den unter Zusatz von Methylalkohol zu erzielenden Membranen mit etwa 100 $m\mu$ Porenweite in Frage kommen. Allerdings wird man wohl nicht dabei umgehen können, auch bei diesen Filtern die Bestimmung der maximalen Porenweite vorzunehmen.

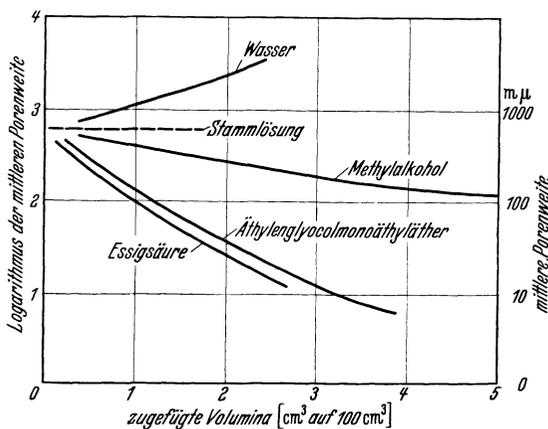


Abb. 19.

Änderung der Membranporosität durch Zusätze von Nichtlösungsmitteln oder Lösungsmitteln zur Kollodiumstammlösung.

Abb. 19 gibt aus dieser Arbeit eine Darstellung der Porenweiten, die bei der Herstellung der Membranen aus einer Kollodiumstammlösung und bei Zusatz von Wasser einerseits zur Herstellung gröber poriger Filter und durch Zusatz von Methylalkohol, Eisessig und Äthylenglykolmonoäthyläther andererseits zur Herstellung engporiger Membranen erzielbar sind. Diese Gradocolmembranen können auch zum Nachweis bzw. zur Größenbestimmung filtrierbarer Bakterienformen von Bedeutung werden. Hier dürften im wesentlichen die aus der Kollodiumstammlösung herzustellenden Membranen mit etwa 750 $m\mu$ Porenweite bis herab zu den unter Zusatz von Methylalkohol zu erzielenden Membranen mit etwa 100 $m\mu$ Porenweite in Frage kommen. Allerdings wird man wohl nicht dabei umgehen können, auch bei diesen Filtern die Bestimmung der maximalen Porenweite vorzunehmen.

Membranfilter.

Bei den Membranfiltern, die von der *Membranfiltergesellschaft Sartorius Werke AG. & Co.*, Göttingen, hergestellt werden, handelt es sich um Filtermembranen aus Gallerten, deren Gerüstsubstanz aus Celluloseester bzw. Cellulose besteht. Ähnlich wie bei den Eisessigkollodiummembranen und den Gradocolmembranen lassen sich durch Wahl geeigneter Bedingungen Membranen herstellen, deren Porosität in den weitesten Grenzen variierbar ist. Die Membranfilter filtrieren im wesentlichen durch ihre Siebwirkung. Die Poren haben einen kleineren Durchmesser als die abzufiltrierenden Teilchen. Aus diesem

Grunde kann man die Membranfilter nach beendiger Filtration abspülen und erhält dadurch praktisch die alte Filtrationsgeschwindigkeit zurück. Von den verschiedenen Filtersorten: 1. Membranfilter nach ZSIGMONDY-BACHMANN für wäßrige Lösungen, 2. Ultrafeinfilter nach ZSIGMONDY für wäßrige Lösungen, 3. Cellafilter nach ZSIGMONDY-KRATZ für organische Lösungen, 4. Ultra-Cellafilter nach ZSIGMONDY-ZAKOWSKI für organische Lösungen kommen für die mikrobiologische Arbeit praktisch nur Membranfilter und vielleicht Ultrafeinfilter in Frage. Um die Durchlässigkeit der Filter zu bestimmen, die ein Maß für die mittlere Porenweite darstellt, wird die Zeit Z ermittelt, in der 100 ccm destillierten Wassers bei Zimmertemperatur durch 100 qcm Filterfläche unter einem Überdruck von 1 Atmosphäre hindurchlaufen. Auf Grund dieser Filterzeit Z werden die Membranfilter in folgende Durchlässigkeitsstufen eingeteilt: Grob, $Z = 1-9$ Sek., Mittel, $Z = 10-29$ Sek., fein, $Z = 30-100$ Sek., feinst, Z über 100 Sek. Nach den Erfahrungen der Hersteller lassen sich zur näheren Charakterisierung der Durchlässigkeitsstufen folgende Erfahrungen verwerten. Es lassen sich mit den Membranfiltern der verschiedenen Durchlässigkeitsstufen die folgenden Suspensionen bzw. Kolloide abfiltrieren:

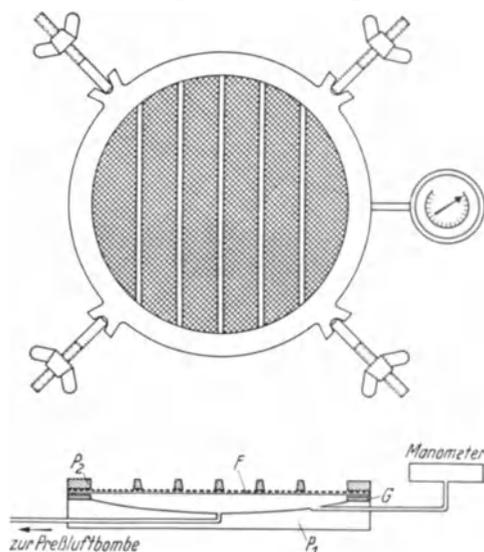


Abb. 20. Prüfgerät für Membranfilter.

„grob“: Kaolinsuspensionen und ähnliche Lösungen, gröbere Hydroxyde, Hefen usw. Porenweite im Durchschnitt $3-0,5 \mu$ ($\mu = 1/1000$ mm).

„mittel“: in der Kälte gefälltes BaSO_4 , AgCl und feine Hydroxyde. Porenweite im Durchschnitt $1-0,1 \mu$. Geeignet für analytische und bakteriologische Arbeiten.

„fein“: feinere Kolloide bis zu größeren Goldlösungen. Porenweite im Durchschnitt unter 1μ bis etwa $50 \text{ m}\mu$ ($\text{m}\mu = 1/1000000$ mm).

„feinst“ (bzw. Ultrafeinfilter „grob“): feine Goldlösungen, kolloide Kieselsäure. Porenweite im Durchschnitt $100-20 \text{ m}\mu$.

Wenn mit Filtern genauer bestimmter Porenweite gearbeitet werden soll, so können auf Wunsch geeichte Filter geliefert werden, bei denen die maximale Porenweite nach dem Blasendruckverfahren bestimmt wird. Es ist dies nur in den Grenzen von $3-0,3 \mu$ möglich. Abb. 20 aus einer zusammenfassenden Darstellung von JANDER und ZAKOWSKI in dem Buch „Membranfilter, Cella- und Ultrafeinfilter“ zeigt den zur Messung des Blasendruckwertes dienenden Apparat schematisch. Zwischen zwei runden kräftigen Messingplatten P_1 und P_2 , von denen P_2 mit einem Drahtnetz bespannt ist, das an Stegen der Platte P_2 anliegt, wird die Membran eventuell unter Zwischenlage eines Papiërfilters eingespannt. Auf das Drahtnetz wird Wasser aufgegossen und nunmehr Preßluft aus einer Preßluftbombe über ein Reduzierventil langsam unter das Filter

gelassen. Aus dem Manometerstand P, bei welchem an einer oder mehreren Stellen Gasblasenkette aufsteigen, wird dann nach der BARUS-BECHHOLDSchen Formel die zugehörige Porenweite für die gasende Filterpore der Membran errechnet. Für die Bewertung der Eichzahl, insbesondere im bakteriologischen Versuch, ist die Angabe wichtig, daß „genau genommen, gibt die am Rand der geprüften Membranfilter vermerkte Anzahl Atmosphären den größten nach unten auf halbe Atmosphären abgerundeten Druck an, bei welchem noch keine Stelle mit kontinuierlich durchperlenden Luftblasen zu beobachten war“. Da insbesondere in der letzten Zeit eine Reihe von Arbeiten über den Nachweis filtrierbarer Bakterienformen mit Hilfe geeichter Membranfilter vorgenommen wurde, interessierte eine Nachprüfung der Durchmesserangabe geeichter Membranfilter, die nach einem im Abschnitt „Bestimmung der maximalen Porenweite“ näher beschriebenen Vorgehen erfolgte. Tabelle 10, S. 321 zeigt die Prüfwerte einer eigenen Nachmessung von der Membranfiltergesellschaft bezogener geeichter Membranfilter. Nach den obenstehenden Angaben über die Bedeutung der Eichzahl ist zu erwarten, daß die Membran meist eine niedrigere Porenweite besitzt, als die Eichzahl angibt, da ja die kleinen Membranen aus großen Stücken herausgeschnitten werden, die bei der Prüfung auf ihre maximale Porenweite ja nur an vereinzelten Stellen gasen. Im allgemeinen ist die Übereinstimmung zwischen den nachgemessenen Durchmesserwerten und den Angaben der Eichzahlen befriedigend. Allein eine Membran mit $1\ \mu$ Porenweite ergab bei der Nachprüfung $1,85\ \mu$. Die Werte für die Filtergruppe von $0,7\ \mu$ geeichter Porenweite ergaben in allen Fällen eine sehr gute Übereinstimmung. Die Werte der Nachprüfung lagen zwischen $0,6$ und $0,7\ \mu$. Die Werte für die Filtergruppe von $0,5\ \mu$ liegen bei der Nachprüfung durchweg etwas höher, eine Membran ergab bei der Nachprüfung einen Wert von $0,7\ \mu$. Auch bei einer einzigen Membran mit $0,3\ \mu$ Eichwert wurde bei der Nachprüfung ein etwas höherer Durchmesserwert festgestellt. Eingehende Filtrationsversuche mit geeichten Membranfiltern wurden von MEYERINGH und neuerdings von SCHMIDT-LANGE und W. HEPP vorgenommen. MEYERINGH findet, daß fast in allen Versuchen die geprüften Keime (*Coli*, *V. cholerae*) verschiedener Stämme durch Membranen von $1\ \mu$ maximaler Porenweite zurückgehalten werden. In einem Fall passierte ein Stamm von *V. cholerae* ein $1\ \mu$ Filter. *Spirillum parvum*, welches alle Filter bis zu einer Porenweite von $1\ \mu$ passierte, wurde in 4 Versuchen mit Filtern von $0,6\ \mu$ Porenweite zurückgehalten. Es wird, um jedes Passieren pathogener Bakterien usw. sowohl bei der Filtration als auch beim Durchwachsen zu vermeiden, die Verwendung von Membranen von $0,75\ \mu$ Porenweite empfohlen. SCHMIDT-LANGE und W. HEPP fanden jedoch neuerdings in ihren Versuchen, daß auch bei Verwendung von Membranen mit $0,5\ \mu$ Porenweite positive Filtrationsversuche mit *Bact. Breslau* und *Bact. Gärtner* durchgeführt werden konnten. Erst bei Membranen von $0,3\ \mu$ Porenweite waren alle Filtrationsversuche negativ.

Alle Filter müssen stets feucht aufbewahrt werden, da sie sonst unbrauchbar werden. Die Aufbewahrung erfolgt wohl am zweckmäßigsten in PETRI-Schalen in destilliertem Wasser, dem man zur Verhinderung von Bakterienwachstum einige Tropfen eines geeigneten Desinfektionsmittels zusetzt. Am besten dürfte sich hierfür Formaldehyd eignen. Die Verwendung von Kupferdosen bzw. das Einlegen von Kupferblech in die Aufbewahrungsschalen muß wohl unbedingt

wegen der völlig unkontrollierbaren oligodynamischen Einwirkung abgelehnt werden. Allein wenn die Sterilfiltration zum Zwecke der Konservierung geschieht, wäre diese Möglichkeit anwendbar. Eine Sterilisation der Membranfilter soll, z. B. nach LODENKÄMPER, im Dampftopf möglich sein. Andere Autoren (SCHMIDT-LANGE) lehnen eine thermische Sterilisation als schädigend ab. In diesem Falle muß eine chemische Desinfektion mit nachfolgendem gründlichsten Auswaschen erfolgen. Es ist fraglich, ob man Membranen, die in Wasser mit einigen Tropfen Formalinzusatz aufgehoben wurden, in jedem Falle als steril bezeichnen kann. Eine wiederholte Verwendung des gleichen Filters nach Abspülen bzw. Abwaschen mit einer Gummifahne ist möglich; zumeist wird man jedoch mit neuen Membranfiltern weiter arbeiten.

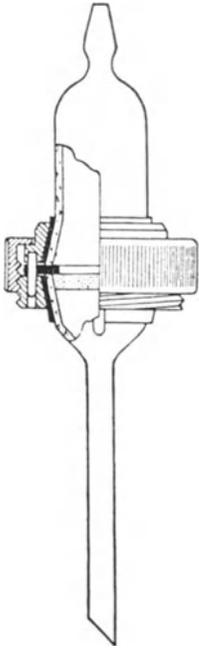


Abb. 21.
Ultrafiltrationsapparat
nach GRABAR.

Filtergeräte für Membranen.

Zur Verwendung der Filtermembranen sind bestimmte Geräte erforderlich, in die diese eingespannt werden müssen. Dabei ist vor allem notwendig, daß die an sich nicht sehr stabilen Membranen auf einer passenden Unterlage aufliegen und so gegen die Einwirkung des Über- oder Unterdruckes geschützt sind. Praktisch haben sich normalerweise nur Glasgeräte bewährt. Allein zur Verwendung unter hohen Drucken werden Metallapparate empfohlen, wobei ein Modell eines Hochdruckapparates mit einem Rührwerk ausgestattet ist. Man kann auf diese Weise durch Rühren unter Druck die Bildung eines Filterkuchens und damit die Verlangsamung der Filtrationsgeschwindigkeit verzögern. Von der *Membranfiltergesellschaft* selbst werden eine Reihe von Gerätemodellen empfohlen, vor allem Filtereinrichtung „Stefi“ mit Jenaer Glasfilterplatten bzw. Glasschlitzsieben und der Ultrafiltrationsapparat nach THIESSEN. Besonders hat sich zur Verwendung von Filtermembranen, sowohl Membranfiltern als auch Gradocolmembranen, der für die letzteren entwickelte Ultrafiltrationsapparat nach GRABAR bewährt (Abb. 21). Bei ihm ist besonders darauf geachtet, daß die Filtermembran beim Anziehen der Verschraubung nicht beschädigt werden kann. Als Träger für die Membran kann sowohl eine Glasfilterplatte der Porosität G 1 als auch ein Glasschlitzsieb Verwendung finden, die in den Unterteil des Apparats randdicht eingeschmolzen sind. Da immerhin eine gewisse Flüssigkeitsmenge in der Filterplatte festgehalten wird, ist an sich die Verwendung eines Schlitzsiebes vorzuziehen. Legt man, was wohl meistens geschieht, die Membran ohne Zwischenlage eines Filterpapiers auf die Unterlage auf, so kann bei der Filtration unter Druck nur zu leicht die Membran verletzt werden, da sowohl das abgeschliffene Glasfilter als auch die gläserne Schlitzsiebplatte vom Schleifvorgang her scharfe Zacken besitzen. Das Unterlegen von Papier ist einerseits bei der Filtration unter Vakuum nicht anzuwenden, da von außen durch das Papier zu leicht Keime eingesaugt werden können, andererseits kann im Filterpapier eine gewisse Adsorption eintreten, außerdem können Fasern in das Filtrat gelangen. Diese Schwierigkeiten lassen sich nun umgehen, wenn man die als Unterlage ver-

wandten Glasschlitzsiebe entweder durch Flußsäureätzung oder thermische Behandlung von den scharfen Zacken und Kanten, die der Membran gefährlich werden können, befreit. Abb. 22 zeigt zwei Öffnungen eines Schlitzsiebes. Abb. 22a mit scharfen Zacken und Kanten, Abb. 22b das Schlitzsieb nach der Flußsäurebehandlung. Es ist in der Literatur mehrfach darauf hingewiesen worden, daß Membranfilter ohne erkennbare Ursache in einigen Fällen während der Benutzung reißen bzw. daß das Filtrat plötzlich trüb durchgeht. Hierbei wird der Schaden jedoch wenigstens sofort erkannt. Unangenehmer sind die

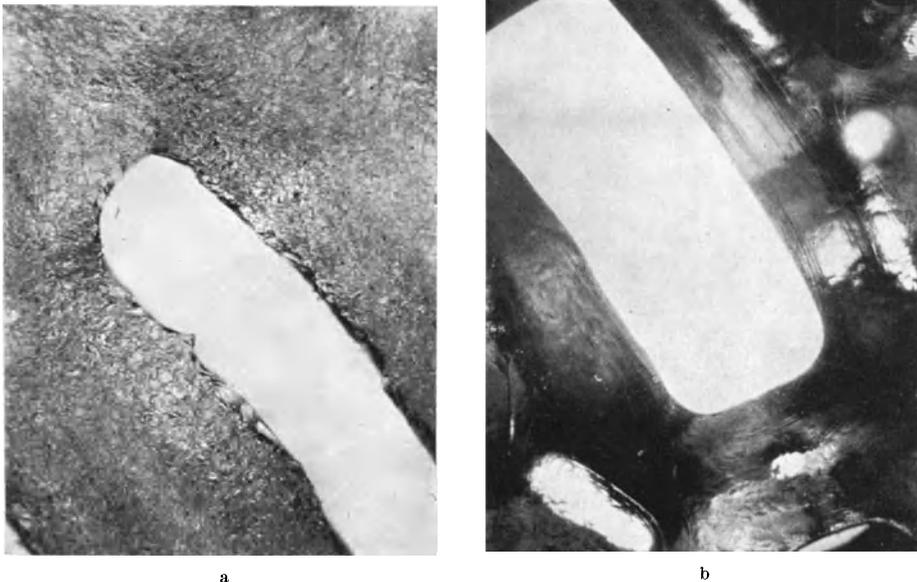


Abb. 22. Glasschlitzsieb. a ungeschliffen, b geschliffen und geätzt. Vergr. 18×.

Fälle, in denen Membranen nur angeschnitten, aber doch für Bakterien durchlässig werden.

Man wird mit dieser Möglichkeit zu rechnen haben, wenn während eines Filtrationsversuches bei gleichbleibendem oder nur schwach schwankendem Filtrationsdruck die Filtratmenge in der Zeiteinheit plötzlich stark ansteigt. SCHMIDT-LANGE und W. HEPP, die in ihren Versuchen die Filtrate von je 3 bis 5 Minuten Filtrationsdauer getrennt auffingen und abmaßen, haben leider nicht mit konstantem Druck während des Gesamtversuches gearbeitet. Trotzdem fällt bei einigen Versuchen auf, daß die Filtratportion, bei der gegenüber der vorigen eine Vermehrung in der gleichen Filtrationszeit vorhanden ist, bei der kulturellen Prüfung Wachstum zeigt. Wenn z. B. in Versuch 11 bei der ersten Probe, die innerhalb 3 Minuten bei 240 mm Hg filtrierte, eine Filtratmenge von 5 ccm erhalten wurde, die in der Kultur steril blieb, und dann bei der zweiten Probe, die bei 300 mm Hg filtrierte und bei der dritten Probe, die bei 320 mm Hg filtrierte, 12 bzw. 18 ccm Filtrat erhalten wurden, die bei der Kultur Wachstum zeigten, so läßt das doch eine Beschädigung der Membran während des Versuches vermuten, denn einer an sich relativ geringen Zunahme der Druckdifferenz steht eine ganz wesentliche Vermehrung der Filtratmenge in der

Zeiteinheit gegenüber. Eigene Versuche ergaben in jedem Falle ein rasches Absinken der Filtrationsleistung. In der Versuchsserie, deren Ergebnisse in

Tabelle 7. Filtrationsleistung
geeichter Membranfilter.
Durchmesser der filtrierenden Fläche 25 mm.

| Zeit Minuten | 0,3 μ cem | 0,5 μ cem | 0,7 μ cem | 1 μ cem |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 3 | 4,9 | 5,8 | 6,0 | 7,45 |
| 6 | 1,7 | 1,8 | 2,0 | 1,45 |
| 9 | 1,1 | 1,4 | 1,3 | 1,1 |
| 12 | 0,8 | 0,9 | 1,2 | 1,0 |
| 15 | 0,7 | 0,9 | 0,9 | 0,8 |
| 18 | 0,6 | 0,7 | 0,8 | 0,7 |
| 21 | 0,55 | 0,55 | 0,75 | 0,6 |
| 24 | 0,5 | 0,5 | 0,6 | 0,5 |
| 27 | 0,5 | 0,5 | 0,55 | 0,5 |
| 30 | 0,35 | 0,45 | 0,55 | 0,5 |
| 33 | 0,35 | 0,45 | 0,55 | 0,4 |
| 36 | 0,35 | 0,4 | 0,5 | 0,4 |
| | 12,40 | 14,35 | 15,70 | 15,40 |

Gesamtfiltratmengen in 36 Minuten.

Tabelle 7 dargestellt sind, wurde eine Prodigiosusaufschwemmung mit 364000000 Keimen im Kubikzentimeter durch geeichte Membranfilter, die in einem GRABARSCHEN Ultrafiltrationsapparat mit doppelter Filterpapierunterlage eingespannt waren, bei 720 mm Unterdruck Druckdifferenz filtrierte. Wenn eine Beschädigung der Membran vermutbar ist, dürfte es sich empfehlen, eine Nachprüfung der Porenweite mit Hilfe des Blasendruckverfahrens vorzunehmen.

VI. Experimentelle Grundlagen der Bakterienfiltration.

Bestimmung der Filterporenweite.

Es wurde schon im ersten Teil auf die hervorragende Bedeutung hingewiesen, die die Bestimmung der maximalen Filterporenweite für die Bakterienfiltration besitzt. Die bisher einzige Methode, nach der eine Bestimmung erfolgen kann, ist die von BARUS 1894 angegebene Blasendruckmethode. BECHHOLD hat 1908 sicher unabhängig von BARUS das gleiche Verfahren gefunden. Jedoch werden nach der von BECHHOLD mitgeteilten Formel Filterporenweiten berechnet, die 10mal kleiner als in Wirklichkeit sind. BARUS gibt dagegen eine vollkommen richtige Formel, die Formel (1) an:

$$(1) \quad r = 2 \cdot T \cdot \frac{\cos \cdot \alpha}{10^6} \cdot x,$$

wobei r = Porenradius, $T = 71$ (bei Wasser als Sperrflüssigkeit), $\cos \cdot \alpha = 1$ und x der Blasendruckwert in Atmosphären sind. Er erhält z. B. für $x = 8$ einen Porenradius von $18 \cdot 10^{-6}$ cm, nach der Formel (3) errechnet sich ein Porendurchmesser von $0,35 \mu$.

$$(2) \quad D = \frac{4\beta}{p \cdot 1,033 \cdot 10^5}$$

$$\beta = 7,7, p = \text{Druck in Atm.}, 1,033 = \text{constans}, D \text{ in mm.}$$

Die falsche BECHHOLDSche Formel (2), die die Filterporenweite 10mal kleiner als in Wirklichkeit angibt, wurde von BECHHOLD in Filtrationsversuchen nachgeprüft.

Dabei ergab sich eine an sich überraschende Übereinstimmung. Er filtrierte Ochsenblutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung durch Filtrierpapier und fand, daß Filterporenweite und Blutkörperchengröße relativ übereinstimmen. Die Tatsache der Übereinstimmung der falschen Filterporenweite

mit den Filtrationsergebnissen läßt sich durch Adsorptionswirkung und Filterkuchenbildung erklären. Die durch den Ausfall der Filtrationsversuche scheinbar bestätigte Filterporenweitenbestimmung führte dann aber dazu, daß auch später zunächst als ausschlaggebender Faktor für die Bakterienfiltration die Siebwirkung des Filters auf die abzufangenden Teilchen angesehen wurde. BIGELOW und BARTELL, die 1 Jahr später sich mit der Porenweite von Porzellandaphragmen und den mit ihnen zu erzielenden osmotischen Effekten beschäftigten, fanden auf Grund einer Formel von JURIN der Größenordnung nach richtige Porenwerte für Porzellan. Sie weisen auf den Fehler in BECHHOLDS Formel hin, der sie zu einer Überprüfung ihrer Werte an Capillaren veranlaßte. Sie fanden dabei die mikroskopisch gemessenen und nach ihrer Formel errechneten Werte übereinstimmend. Diese Arbeit von BIGELOW und BARTELL blieb jedoch unbeachtet, so daß eine ganze Reihe von Filterporenweitenbestimmungen mit allen sich daraus ergebenden Folgen nach der falschen BECHHOLDSchen Formel vorgenommen wurden. ROSENTHAL hat in einer Zusammenstellung von Nachmessungen an Bakterienfiltern die nach der falschen Formel bezeichneten Werte umgerechnet. In einer Arbeit von LODENKÄMPER über die Herstellung von Kollodiummembranen führte die BECHHOLDSche Formel jedoch letzthin noch zu irrtümlichen Größenangaben, so daß, wie aus einer eigenen Nachprüfung hervorgeht, die hergestellten Membranen nicht Porenweiten von 0,2—1,4, sondern 2—14 μ und mehr hatten. Die unseren Berechnungen zugrunde liegende Formel (3) wurde in dieser Form von P. H. PRAUSNITZ angegeben

$$(3) \quad D = \frac{4\alpha \cdot 760 \cdot 10^4}{p \cdot 1.033 \cdot 10^6}$$

D in μ .

Diese Formel berücksichtigt den Barometerstand b ; allgemein 760 mm Hg. D = Durchmesser in μ , α = Oberflächenspannung der Sperrflüssigkeit in dyn/cm, p = Blasendruckwert in Millimeter Quecksilber.

Prinzip des Blasendruckverfahrens.

Eine Filterplatte bzw. eine Einzelcapillare wird mit einer Flüssigkeit mit der Capillaritätskonstante α überschichtet, so daß die Flüssigkeit in die Poren des Filters bzw. in das Lumen der Einzelcapillare eindringt. Von unten her preßt man Luft in die Poren des Filters bzw. in die Einzelcapillare und bestimmt an einem angeschalteten Manometer den Druck, bei dem vom Filter die erste Gasblasenkette aufsteigt bzw. sich von der Capillaröffnung die erste Gasblase löst. Bei genauen Messungen ist von diesem Druckwert in Millimeter Quecksilber der Druck, der über der Filterfläche oder der Capillare stehenden Flüssigkeitssäule abzuziehen. Aus dem als Blasendruckwert bezeichneten Druck beim ersten Gasen des Filters bzw. der Capillare ist nach der Formel (3) der Durchmesser der maximalen Pore zu berechnen. Nach diesem Verfahren wurden bereits die ersten Jenaer Ganzglasbakterienfilter mit Äther als Sperrflüssigkeit gemessen und die Werte auf einem jedem Bakterienfilter mitgegebenen Prüfchein vermerkt. BERRY hatte mit einer entsprechenden Einrichtung die Angaben des Prüfcheins des *Jenaer Glaswerks* nachgeprüft und fand andere als die angegebenen Porendurchmesser. Es war vermutet worden, daß diese Unstimmigkeiten auf der Verwendung wasserhaltigen Äthers mit einer von der normalen abweichenden Oberflächenspannung beruhen könnten. Um diese

Fehlerquellen zu vermeiden, schlug BERRY die Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff als Prüf­flüssigkeit vor. Trotzdem erschien es notwendig, einmal die gesamte Frage des Blasendruckverfahrens, insbesondere für die Bestimmung der Porenweitengrenzen zu prüfen, innerhalb deren die Jenaer Ganzglasbakterienfilter als wirklich steril filtrierend anzusehen sind. In einer Reihe eigener Arbeiten (1, 2, 3) wurde das Blasendruckverfahren zunächst an Capillaren geprüft, da man allein bei den mikroskopisch ausmeßbaren Capillaren einen Anhaltspunkt für die Übereinstimmung des nach dem Blasendruckverfahren erhaltenen und dem

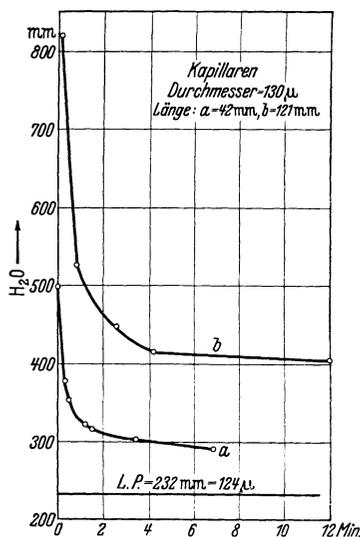


Abb. 23. Blasendruckwerte für Capillaren gleichen Durchmessers, aber verschiedener Länge bei verschieden raschem Druckanstieg.

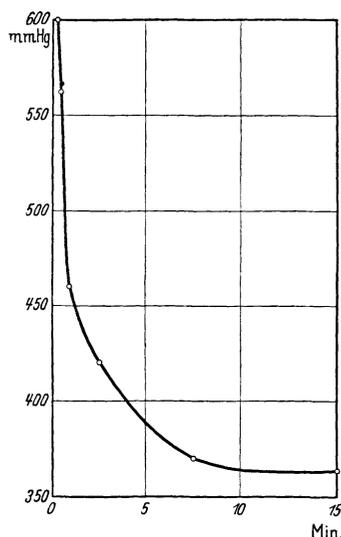


Abb. 24. Blasendruckwerte eines Bakterienfilters in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit des Druckanstieges des Prüf­gases.

mikroskopisch gemessenen Durchmesserwert hat. Dabei zeigte sich, daß der Blasendruckwert abhängig ist von der Länge der Capillare und der Geschwindigkeit des Druckanstieges des Prüf­gases. Je länger die Capillare ist, um so höher liegt der Blasendruckwert, um so niedriger ist der Durchmesserwert, der sich nach Formel (3) ausrechnen läßt, bei gleicher Druckanstieggeschwindigkeit des Prüf­gases. Abb. 23 zeigt Blasendruckwerte für verschiedene Capillarenlängen, deren Lumen einen Durchmesser von 130μ besitzt, bei verschieden raschem Druckanstieg. Dieser Blasendruckwert, bei dem man feststellt, unter welchem Druck die erste Gasblase von der Capillare bzw. dem Filter aufsteigt, wurde als *EP*-Wert bezeichnet. Stellt man dann die weitere Druckzufuhr ab und wartet, bis nach Ausgleich des Druckes durch die Capillare bzw. durch einen geöffneten Nebenschluß die Capillare gerade nicht mehr gast, so läßt sich ein zweiter letzter Blasendruckwert bestimmen, der als *LP*-Wert bezeichnet wurde. Setzt man diesen *LP*-Wert in die Formel (3) ein, so erhält man einen, mit der mikroskopischen Messung durchaus übereinstimmenden Durchmesserwert für die Capillare. Dieses Vorgehen stellt nichts anderes als die Umkehrung der von CANTOR eingeführten Methode zur Bestimmung der Oberflächenspannung von Flüssigkeiten dar. Wie Messungen an Capillaren mit Verengungen zeigten, gibt der *LP*-Wert lediglich ein Maß für den Durchmesser der Austrittsstelle des Prüf-

gases in die Flüssigkeit, während demgegenüber der EP-Wert ein Maß für die engste Stelle der Capillare darstellt, unabhängig von der Lage dieser engsten Stelle im Gesamtverlauf. Der EP-Wert ist also allein für die Bestimmung von Filterporenweiten brauchbar. Er gibt ein Maß für die engste Stelle der weitesten Pore. Es ist aus Abb. 23 zu ersehen, daß sich mit langsamem Druckanstieg der EP-Wert dem LP-Wert nähert, daß also auch der errechnete Durchmesserwert bei langsamem Druckanstieg dem realen Durchmesserwert näherkommt.

Es ist selbstverständlich klar, daß ein Bakterienfilter nicht aus einem Capillarsystem mit kreisförmigen Poren besteht, sondern vielmehr durch den Aufbau des Filters aus je nach dem Material verschieden geformten Einzelementen (mehr oder minder runde oder scharfkantige Körner, Fasern usw.) ein Hohlraumsystem darstellt, dessen einzelne Räume von verschiedener Größe und Gestalt durch zahlreiche Kommunikationen mit Nachbarräumen in Verbindung stehen. Wenn man also von dem Porendurchmesser eines Bakterienfilters spricht, der nach dem BARUS-BECHHOLDSchen Blasendruckverfahren festgestellt wird, so meint man damit Äquivalentdurchmesser, worunter SEKERA denjenigen Kreisdurchmesser einer beliebig geformten Capillare oder Filterpore versteht, den man nach der BARUS-BECHHOLDSchen Formel aus dem Blasendruckwert errechnet. Abb. 25 gibt für einen elliptischen Capillarenquerschnitt mit einem größten Durchmesser von 613μ und einem kleinsten Durchmesser von 185μ den Äquivalentdurchmesser, wie er nach dem Blasendruckverfahren mit 290μ festgestellt wurde. Diese Schwierigkeiten muß man sich vor Augen halten, wenn man Filterporenweiten bestimmt und zu der Eigenschaft eines Filters steril zu filtrieren in Beziehung setzt. In der Praxis hat sich aber die Bestimmung eines derartigen Äquivalentdurchmessers als durchaus brauchbar und mit den Ergebnissen von Filtrations-

experimenten übereinstimmend gezeigt. Es ist aus Abb. 23 zu ersehen, daß man je nach der Geschwindigkeit des Druckanstieges des Prüfgases die verschiedensten Capillardurchmesser errechnen kann. Je rascher der Druckanstieg, um so höher liegt der Blasendruckwert, um so niedriger der Durchmesserwert. Das gleiche gilt für jedes Filter. Man kann für das gleiche Ganzglasbakterienfilter die verschiedensten Porendurchmesserwerte erhalten. So ergeben z. B. Abb. 24 und Tabelle 8 Durchmesserwerte der weitesten Pore nach BARUS-BECHHOLD je nach der Geschwindigkeit des Druckanstieges des Prüfgases. Die Durchmesserwerte liegen zwischen $1,25$ und $2,09 \mu$. Es ist also klar, daß die größten Unterschiede bei der Bakterienfilterprüfung entstehen können, wenn nicht für einen bei jeder Messung gleichen Druckanstieg Sorge getragen wird. Es ergab sich aus den geschilderten Tatsachen, die in den entsprechenden Arbeiten wesentlich ausführlicher dargestellt

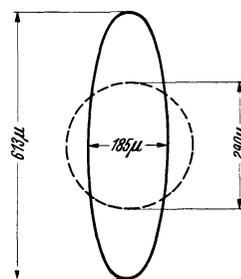


Abb. 25. Äquivalentdurchmesser (gestrichelt eingezeichnet) nach dem Blasendruckverfahren für eine Capillare mit elliptischem Querschnitt.

Tabelle 8.

| Zeit bis zum Gasen der ersten Pore | Druck beim Gasen der ersten Pore (EP-Wert) mm Hg | Durchmesser der Pore nach BECHHOLD in μ |
|------------------------------------|--|---|
| 10 Sek. | 600 | 1,25 |
| 20 „ | 564 | 1,33 |
| 51 „ | 460 | 1,65 |
| 2 Min. 28 „ | 419 | 1,80 |
| 7 „ 22 „ | 368 | 2,06 |
| 15 „ | 363 | 2,09 |

sind, die Notwendigkeit, ein Prüfverfahren für Bakterienfilter zu entwickeln, bei dem erstens der Druckanstieg relativ langsam verläuft, zweitens alle Filter mit stets dem gleichen reproduzierbaren Druckanstieg gemessen werden. Die Wahl der Druckanstiegszeit wird von zwei Bedingungen bestimmt. Einmal darf der Druck nicht zu rasch ansteigen, da hierdurch, wie aus der Kurve zu ersehen ist, die Meßgenauigkeit geringer wird, andererseits darf der Druckanstieg nicht zu langsam sein, da sonst eine Prüfung größerer Filterserien unmöglich ist. Für die Prüfung der Jenaer Ganzglasbakterienfilter wurde auf Grund dieser Bedingungen eine Standardmeßmethode entwickelt, die gestattet, die Filter mit reproduzierbarem gleichem relativ langsamen Druckanstieg zu messen, wobei der im Augenblick des Gasens der Filterplatte herrschende Druck zur bequemen späteren Ablesung registriert werden kann. Abb. 26 zeigt den Aufbau der Standardmeßapparatur schematisch.

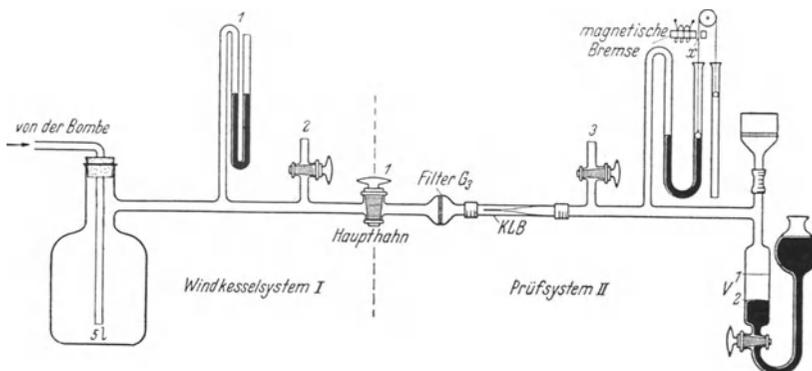


Abb. 26. Schematischer Aufbau der Standard-Meßapparatur zur Bestimmung der Porenweite von Ganzglasbakterienfiltern.

Eine 5-Liter-Saugflasche wird mit Druckluft bis zu einem Überdruck von 1000 mm Hg gefüllt. Von dieser Druckflasche, deren Druck durch Manometer 1 kontrolliert werden kann (Windkesselsystem I), geht eine Verbindung zur eigentlichen Meßapparatur, auf der das Filter aufmontiert ist (Prüfsystem II). Zwischen beide ist der Haupthahn 1 und eine Capillarluftbremse KLB geschaltet, die den Druck in dem zweiten System langsam und konstant ansteigen läßt. Vor der Capillarluftbremse ist noch ein G 3-Filter zur Luftreinigung eingeschaltet. Die Capillarluftbremse besteht aus einem etwa 20 cm langen Glasrohr, das an beiden Enden Oliven trägt. In dieses Glasrohr ist ein kleineres engeres Glasrohr eingeschmolzen, das an einer Seite zu einer langen sehr feinen Capillare ausgezogen ist. Die Luft wird an der Seite der feinen Capillare eingelassen. Ist der Druckanstieg zu langsam, so kann man mit einer Pinzette Stücke der Capillare abbrechen, ist er zu schnell, so kann man das Luftvolumen in System II erhöhen, oder eine engere Capillare verwenden.

Die beiden Hähne 2 und 3 entlasten nach Bedarf System I und II, die durch den Haupthahn getrennt sind. Der Druck, bei dem ein Filter gast, wird an Manometer 2 abgelesen.

Da es nicht möglich ist, hinreichend genau gleichzeitig das Filter zu beobachten und im Augenblick des Gasens den Manometerstand abzulesen, wurde nach einer Möglichkeit gesucht, den Manometerstand in einem bestimmten Augenblick festhalten zu können. Es gelang dies sehr gut und genau unter Verwendung eines Schwimmers und einer magnetischen Bremse.

In dem Manometerrohr schwimmt auf dem Quecksilber ein eiserner, besonders gestalteter Schwimmer. Von ihm geht ein Faden über ein Rädchen in ein zweites Glasrohr, in dem ein Gegengewicht läuft. Der Faden, der aus dem Manometerrohr kommt, läuft bei

x zwischen den Backen einer magnetischen Bremse, die aus einer elektrischen Klingel hergestellt wurde. Steigt die Quecksilbersäule in Manometer 2, so nimmt sie den Schwimmer mit, und das Gegengewicht läuft im zweiten Rohr nach unten. Schließt man in einem bestimmten Augenblick einen Stromkreis, in den noch ein elektrisches Birnchen eingeschaltet ist, um die als Stromquelle verwandte Taschenlampenbatterie vor raschem Ausbrennen zu schützen, durch Druck auf einen Birnenschalter, so hält die magnetische Bremse den Faden, der vom Schwimmer kommt, fest.

Damit steht das Gegengewicht an einer bestimmten Stelle; der Stand der Quecksilbersäule in dem Augenblick, in dem der Stromkreis geschlossen wurde, ist fixiert. Inzwischen kann die Quecksilbersäule weitersteigen. Nach Öffnen des Kontaktes stellt sich sofort das Gegengewicht auf die genaue Höhe der Quecksilbersäule ein. So ist es z. B. möglich, bequem den Stand des Quecksilbermanometers nach $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$, 2 Minuten Druckanstieg genau zu bestimmen.

Das Filter selbst wird 2 cm hoch mit Tetrachlorkohlenstoff überschichtet. Wir wählten diesen von H. BERRY vorgeschlagenen Stoff, wegen der Feuergefährlichkeit des Äthers. Das Filter steht vor einem schwarzen Samthintergrund und wird in passender Weise seitlich beleuchtet. Auf diese Weise ist die Beobachtung aufsteigender Luftblasen einfacher und weniger ermüdend.

Der konstante Druckanstieg ist nun nicht nur von dem Widerstand der Capillarluftbremse abhängig, sondern auch davon, daß das System *II* stets das gleiche Volumen hat. Dadurch, daß man verschiedene Filter mißt, hat man aber in System *II* ein verschiedenes Luftvolumen. Um dies auszugleichen, wurde die Volumenausgleichsflasche *V* eingeschaltet. Sie arbeitet so, daß bei der Prüfung des größten Filters die Flasche bis zu einem bestimmten Strich *1* gefüllt ist. Mißt man ein kleineres Filter, dessen Luftvolumen um x ccm kleiner ist, so wird die Volumenausgleichsflasche bis zum Strich *2* gefüllt. Der Luftraum von Strich *1* bis Strich *2* beträgt x ccm.

Zur Prüfung der Bakterienfilter wurde ein Druckanstieg gewählt, bei dem ein Überdruck von 450 mm in 1 Minute, 725 mm Hg in 2 Minuten erreicht wird. Selbstverständlich ist dies kein genau linearer Druckanstieg, der wesentlich schwieriger zu erzielen ist. Der gewählte Druckanstieg genügt aber für die in Frage kommenden Aufgaben vollkommen. Wie zahlreiche Kontrollversuche zeigten, lassen sich die mit dieser Apparatur gemessenen Werte unter Einhaltung gleicher Prüfbedingungen, z. B. bei völlig getrocknetem Filter, in allerengsten Grenzen (Abweichungen unter 1%) für das gleiche Filter beliebig oft reproduzieren. Naturgemäß gelten diese Druckmessungen stets nur für Filter gleicher Schichtdicke (bei Jenaer Ganzglasbakterienfiltern beträgt die Dicke der G 5-Schicht 2 mm), entsprechend den Versuchen an verschiedenen langen Capillaren. Es können also nicht unmittelbar Filter sehr verschiedener Stärke bezüglich der Porenweite miteinander verglichen werden. Praktisch dürfte die aus Abweichungen der Schichtdicke sich ergebende Differenz aber sehr gering sein. Eine Kritik zur Eignung des Blasendruckverfahrens zur Bestimmung einzelner weitester Poren gab SCHNURMANN. Nach seiner Auffassung kann man nicht Einzelporen bestimmen, sondern lediglich Porensysteme. SCHNURMANN nimmt an, daß z. B. die bei der Prüfung von Bakterienfiltern nach dem Standardverfahren an einer Stelle zuerst aufsteigende Luftblasenkette nicht das Maß für eine größte Pore darstellt, vielmehr daß sich diese Luftblasen durch Zusammenlaufen mikroskopischer Bläschen aus verschiedenen benachbarten Porensystemen zusammensetzen. Schon allein die Brauchbarkeit des Blasendruckverfahrens für die Bestimmung von steril filtrierenden Filtern nur auf Grund der Porenweite spricht nicht für diese Auffassung. Eine eigene Arbeit befaßte sich dagegen experimentell mit dem Versuch, Einzelcapillaren von der Durchmessergröße, wie sie bei Poren in Bakterienfiltern anzunehmen sind, nach dem Blasendruck-

verfahren zu messen. Dabei zeigte sich, daß die Blasengröße aus feinsten mikroskopisch ausgemessenen Einzelcapillaren, die in ihrem Durchmesserwert nach BARUS-BECHHOLD mit den Durchmesserwerten maximaler Porenweiten von Bakterienfiltern übereinstimmen, auch Luftbläschen gleichen oder entsprechenden Durchmessers ergaben. Wenn also bei einem solchen Versuch bei Verwendung einer einzelnen Capillare das gleiche Bild wie bei Bakterienfiltern erhalten werden kann, so muß angenommen werden, daß auch bei der Messung der maximalen Porenweite von Bakterienfiltern tatsächlich eine einzelne weiteste Pore gemessen wird.

HOEK beschreibt das Blasendruckverfahren, nach dem BERKEFELD-Filterkerzen geprüft werden, jedoch ohne nähere Angaben über Druckanstiegsgeschwindigkeit des Prüfgases. SCHMIDT-KEHL hat bei der Untersuchung über die Filtrierbarkeit von Coli Nachmessungen an BERKEFELD-Kerzen vorgenommen, allerdings ebenfalls ohne Angaben über Druckanstiegsgeschwindigkeit. Wenn aber der Druckanstieg in den einzelnen Versuchen nicht allzusehr variiert, so können die erhaltenen Durchmesserwerte als Vergleichswerte trotzdem brauchbar sein. Bei seinen Messungen zeigte es sich, daß die Einteilung der BERKEFELD-Kerzen in die Gruppen N, V und W nicht unbedingt mit den Blasendruckwerten parallel geht. Es fanden sich W-Kerzen, die einen größeren Porendurchmesser als N-Kerzen besaßen. BERRY fand bei Nachprüfungen der Porenweite unter anderen an BERKEFELD-Kerzen eine W-Kerze mit nach seiner Messung $7,8 \mu$ Porenweite, die höher liegt als alle von ihm gemessenen N-Kerzen und wohl in die Gruppe V gehört, von denen er zwei mit $5,5$ und $8,4 \mu$ maximaler Porenweite bestimmte. Eigene Nachmessungen an CHAMBERLAND-Kerzen mit der Standardmeßapparatur, also unter völlig gleichen Bedingungen, wurden bereits in Tabelle 1 dargestellt. Zusammen mit den Untersuchungen von HALBERSTADT ohne nähere Angaben über Anstiegszeit des Prüfdruckes zeigen sie jedenfalls, daß die Typenbezeichnung der Kerzen mit den festgestellten maximalen Porenweiten nicht im mindesten übereinstimmt. Was derartige Tatsachen für die Feststellung filtrierbarer Bakterienformen bedeuten können, braucht nicht näher ausgeführt zu werden.

Tabelle 9.

| Porenweite in μ | Notwendiger Blasendruckwert in mm Quecksilber | | |
|------------------------|---|---|--|
| | Wasser $\alpha = 72,53$ | Tetrachlorkohlenstoff $\alpha = 25,68$ | Isobutylalkohol/Wasser Grenzflächenspannung für $22^\circ = 1,85 \text{ dyn/cm}$ |
| 0,25 | 8523 | 3023 | 217,8 |
| 0,5 | 4262 | 1512 | 108,9 |
| 1 | 2131 | 756 | 54,4 |
| 1,5 | 1421 | 504 | 36,3 |
| 2 | 1065 | 378 | 27,2 |
| 5 | 426 | 151 | 10,9 |
| 10 | 213 | 76 | 5,4 |
| 20 | 107 | 38 | 2,7 |
| 30 | 71 | 25 | 1,8 |

Die Grenze der Anwendbarkeit des Blasendruckverfahrens unter Verwendung von Wasser bzw. Tetrachlorkohlenstoff als Sperrflüssigkeit ist abhängig von dem bei dem Filter noch anzuwendenden Prüfdruck. Tabelle 9 aus einer

eigenen Arbeit (4) über Chinhydronkollodiummembranen zeigt die Beziehungen, die zwischen Prüfdruck einerseits und damit meßbaren Poren andererseits bei Verwendung von Wasser und Tetrachlorkohlenstoff als Sperrflüssigkeit bestehen.

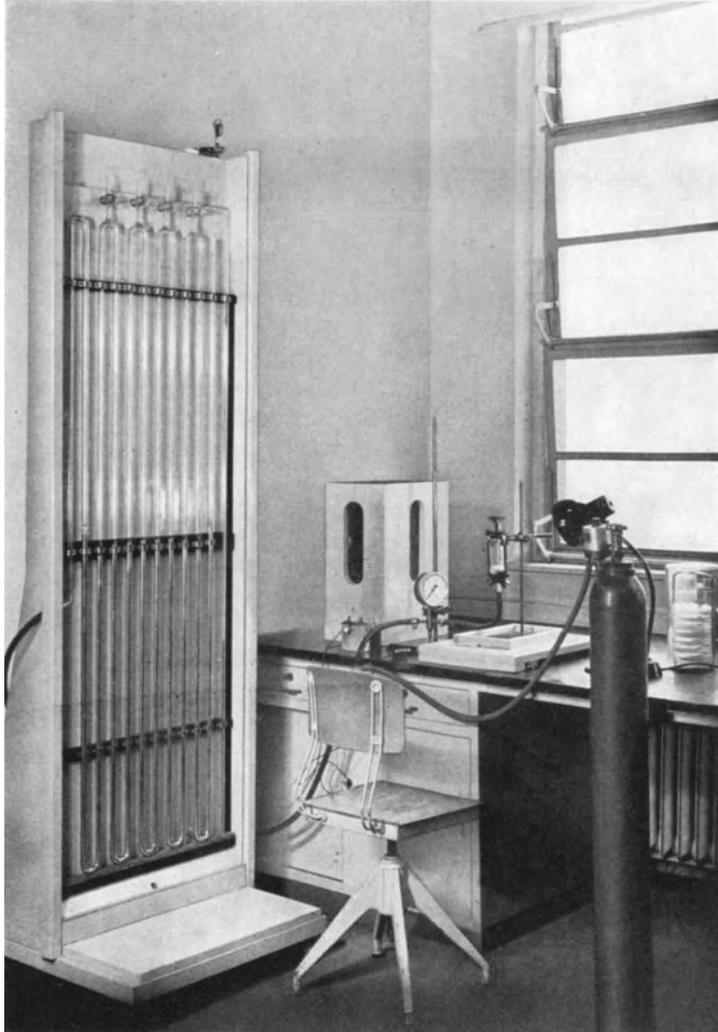


Abb. 27. Prüfeinrichtung für Filtermembranen mit Quecksilbermanometer für Drucke bis 10 Atm.

Die Porenweite, die bei der Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff noch ohne weitere Schwierigkeiten zu bestimmen ist, beträgt etwa $0,7\text{--}0,8\ \mu$. Es bedeutete daher einen großen Fortschritt, als es BECHHOLD und SCHLESINGER möglich wurde, durch Verwendung eines nicht mischbaren Flüssigkeitspaares mit niedriger Grenzflächenspannung das Blasendruckverfahren auch zur Bestimmung wesentlich geringerer Porenweiten zu verwenden. Spalte 3 der Tabelle 9 gibt für das Flüssigkeitspaar Isobutylalkohol/Wasser mit einer Grenzflächenspannung von $1,85\ \text{dyn/cm}$ eine bestimmbare Porenweite von $0,25\ \mu$,

bei einem Prüfdruck von nur 217,8 mm Hg. Die Membranfilter, welche die Membranfiltergesellschaft geeicht liefert, werden, wie bereits in dem Abschnitt über Membranfilter mitgeteilt wurde, mit Wasser als Sperrflüssigkeit unter Durchpressen von Luft geprüft. Die Drucke werden dabei an einem hinreichend großen Federmanometer abgelesen. Die Membranen selbst werden in großen Stücken geprüft, aus denen dann kleinere runde Membranen heraus-

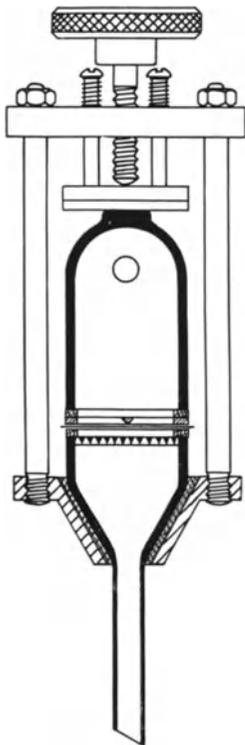


Abb. 28.
Ultrafiltrationsapparat für
Filtermembranen.

geschlagen werden. Eine eigene Nachprüfung der angegebenen Eichzahl wurde an Membranfiltern von 40 mm Durchmesser vorgenommen. Abb. 27 zeigt die für die Prüfung von Filtermembranen nach dem Blasendruckverfahren angewandte Einrichtung. Vor allen Dingen kam es darauf an, genaue Druckmessungen vorzunehmen, da Federmanometer, besonders wenn sie für genaue Abmessungen eingerichtet sind, durch rasche Druckstöße, z. B. beim Reißen der Membranen, beschädigt werden können. Es wurde ein Quecksilbermanometer für einen Meßbereich bis zu 10 Atmosphären hergestellt, das außerdem den großen Vorzug besitzt, daß bei ihm, ähnlich wie bei der beschriebenen Standardmeßapparatur, eine Fixation des in einem bestimmten Augenblick erreichten Druckes durch eine magnetische Bremse möglich ist. Das Manometer wurde nach dem Prinzip von THIESEN aus hintereinander geschalteten Quecksilbermanometern zusammengesetzt, bei denen eine Wasserfüllung die Druckübertragung auf die verschiedenen Quecksilbersäulen ermöglicht. Das Manometer, das auf Abb. 27 links zu sehen ist, besteht aus 5 Quecksilbermanometern aus Jenaer KPG-Rohr mit einer Gesamtlänge von je 190 cm. Die Manometer sind untereinander verschmolzen, die Füllung mit Quecksilber und anschließend zur Druckübertragung mit Wasser ist durch die mit sehr gut sitzenden Hähnen versehenen Stutzen möglich. In dem letzten offenen Manometerrohr befindet sich auf dem Quecksilber ein Schwimmer, von

dem ein Faden über die Rolle der magnetischen Bremse zu einem Gegengewicht führt, das in einem mit Millimetereinteilung versehenen Glasrohr läuft. Dadurch, daß als Manometerrohre Jenaer KPG-Rohre verwendet wurden, ist es möglich, aus der Differenz des Quecksilberstandes in dem letzten Rohr vom Nullpunkt bis zu der bei einem bestimmten Prüfdruck erreichten Höhe den wirklichen Druckwert in Millimeter Quecksilber zu berechnen. Da das gesamte Manometer aus 5 einzelnen Manometern zusammengesetzt ist, erhält man den wahren Druckwert, indem man die Differenz des Nullpunktes und der endgültigen Einstellung der Quecksilbersäule im letzten Rohr in Millimeter Quecksilber mit 10 multipliziert und davon das 8fache der in Quecksilberdruck umgerechneten gleichen Differenz in Millimeter Wassersäule abzieht. Nimmt man als Umrechnungsfaktor für das Verhältnis der Drucke von Wassersäule zu Quecksilbersäule den Wert 13,55, so braucht man nur die am Manometer abgelesene Differenz in Millimeter Quecksilber mit dem Faktor 9,4096 zu multiplizieren,

um den wahren Druck in Millimeter Quecksilber zu erhalten. Die Membranfilter wurden zu ihrer Prüfung in einen in Abb. 28 schematisch dargestellten Ultrafiltrationsapparat eingespannt, der zu diesem Zweck neu entwickelt wurde; die Einführung des Filtrans geschieht durch einen auf der Zeichnung nach rückwärts angedeuteten Stutzen, durch den bei Druckfiltration auch die Druckluft angesetzt wird. Dieser Apparat gestattet einmal beim Einspannen einen vollkommen axialen Druck auszuüben, so daß die Membran nicht beschädigt werden kann, andererseits gibt das Gerät einen freien Überblick über die eingespannte Membran, was insbesondere für die Bestimmung der Porenweite nach dem Blasendruckverfahren notwendig ist. Man kann auf diese Weise feststellen, wo in einer Membran die erste Gasblasenkette aufsteigt und nachprüfen, ob diese Stelle auch bei einer zweiten Nachmessung wiederum zuerst gast. Die Membranen wurden gegen ein sehr feines Drahtgazennetz gepreßt, das an einem Metallring festgelötet war. Das Gazennetz wurde seinerseits wieder durch einen kreuzweise angeordneten dreikantigen Steg gehalten. Tabelle 10 zeigt die „Blasendruckwerte“, die für jedes Filter zweimal hintereinander gemessen wurden und die daraus errechneten Durchmesserwerte im Vergleich zu den Angaben der Eichzahl. Dazu sind die „Blasendruckwerte“ mit dem Faktor 9,4096 zu multiplizieren, die erhaltenen Druckwerte in Millimeter Quecksilber durch Division durch 760 in Atmosphären umzurechnen. Die Durchmesserwerte wurden dann aus einer graphischen Darstellung der Beziehung zwischen Blasendruckwert in Atmosphärendruck und Porendurchmesser in μ bei Verwendung von Wasser als Sperrflüssigkeit entnommen. Es geht aus diesen Nachprüfungen eine relativ gute Übereinstimmung zwischen den Eichwerten und den bei der Nachprüfung festgestellten Durchmesserwerten für die maximale Porenweite der Membranfilter hervor. Daneben zeigte es sich, daß die in zwei aufeinanderfolgenden Messungen festgestellten Blasendruckwerte untereinander ebenfalls befriedigend übereinstimmten. Für die Berechnung wurden die erstgemessenen Blasendruckwerte verwandt.

Tabelle 10. Nachprüfung der maximalen Porenweite geeichter Membranfilter.

| Eich- angabe in μ | Blasendruck- wert | Errechneter Durch- messer in μ |
|-----------------------------|----------------------|---|
| 1 | 149 152 | 1,85 |
| 1 | 228 228 | 0,99 |
| 1 | 224 216 | 1,00 |
| 1 | 223 221 | 1,01 |
| 1 | 245 — | 0,92 |
| 1 | 195 198 | 1,17 |
| 0,7 | 308 296 | 0,73 |
| 0,7 | 346 346 | 0,66 |
| 0,7 | 352 356 | 0,65 |
| 0,7 | 368 365 | 0,61 |
| 0,7 | 355 348 | 0,64 |
| 0,7 | 362 370 | 0,62 |
| 0,5 | 392 384 | 0,58 |
| 0,5 | 418 411 | 0,54 |
| 0,5 | 406 382 | 0,56 |
| 0,5 | 388 372 | 0,59 |
| 0,5 | 325 318 | 0,7 |
| 0,3 | 548 — | 0,42 |

Bestimmung der mittleren Porenweite.

Die mittlere Porenweite eines Filters hat bakteriologisch nur geringes Interesse, insofern, als sie allein für die Filtrationsleistung, jedoch nicht für seine Sterilität maßgebend ist. Eine Einteilung von Sterilfiltern auf Grund ihrer Filtrationsleistung ist deshalb auch unbedingt abzulehnen. Es ist durchaus möglich und kann bei vielen Filterarten gefunden werden, daß Filter im Vergleich zu einer schlechten Durchlaufzeit eine große maximale Porenweite besitzen, während andere Filter bei geringer maximaler Porenweite eine große Durchlaufgeschwindigkeit haben. Bei der Darstellung der Bestimmung der

mittleren Porenweite von Filtern sei eine zusammenfassende Arbeit von WITZMANN, „Beitrag zur Messung der Porosität von Filtern“, zugrunde gelegt. Die Bestimmung der mittleren Porenweite aus der Durchflußgeschwindigkeit von Flüssigkeiten bzw. aus der Durchströmgeschwindigkeit von Gasen gründet sich auf die Gesetzmäßigkeiten, die sich beim Flüssigkeits- und Gastransport durch Capillaren ergeben haben. Das HAGEN-POISEUILLESche Gesetz bestimmt diese Beziehungen.

$$(4) \quad Q = \frac{r^2 \cdot \pi \cdot r^2 \cdot p}{8 \cdot l \cdot \eta}.$$

Diese Formel gilt nur im Gebiet laminarer Strömung und unter Voraussetzung, daß die Capillare einen kreisrunden, auf der ganzen Länge gleichbleibenden Querschnitt besitzt. In der Formel bedeuten: r den Radius der Capillare in Zentimeter, l die Capillarenlänge in Zentimeter, Q die in der Zeiteinheit durchströmende Flüssigkeits- bzw. Gasmenge in Kubikzentimeter, p den Druckunterschied an Anfang und Ende der Capillare in Zentimeter Wassersäule und η die Zähigkeitskonstante des durchströmenden Mediums. Es ist also im allgemeinen zu erwarten, daß eine lineare Abhängigkeit zwischen Q und p bei Gleichbleiben der übrigen Konstanten festzustellen ist. Bei der Anwendung dieser Formel auf Filtermedien, die ja nicht als ein System unabhängiger gleichlanger Capillaren von gleichem Durchmesser, sondern vielmehr als ein sehr vielgestaltiges Hohlraumssystem angenommen werden müssen, zeigte es sich jedoch, daß die Gültigkeit des HAGEN-POISEUILLESchen Gesetzes, soweit es die lineare Abhängigkeit von Q und p betrifft, anzunehmen ist. In der Hauptsache sind diese Untersuchungen an Kollodiummembranen durchgeführt worden. BIGELOW prüfte jedoch auch unglasierte Porzellan- und SCHMIDT BERKEFELD-Filter. BJERRUM und MANEGOLD haben aus dem HAGEN-POISEUILLESchen Gesetz eine Gleichung für den mittleren Porenradius r eines Filters abgeleitet. Nimmt man an, daß bei einem gegebenen Filter pro Quadratcentimeter N Porenöffnungen vorhanden sind [entsprechend den Einzelcapillaren aus Gleichung (4)], dann erhält man folgenden Ausdruck.

$$(5) \quad Q = \frac{N \cdot r^2 \cdot \pi \cdot r^2 \cdot p}{8 \cdot d \cdot \eta}$$

r und N sind unbekannt, d entspricht der Capillarenlänge und stellt in Gleichung (5) die Filterdicke dar. Das Produkt $N \cdot r^2 \cdot \pi$ gibt das Porenvolumen des Filters pro Kubikcentimeter an. Dieses Porenvolumen entspricht dem Wassergehalt W pro Kubikcentimeter des Filters und läßt sich aus dem Gewichtsunterschied zwischen wassergetränktem und trockenem Filter bestimmen. Es besteht also die Beziehung

$$(6) \quad W = N \cdot r^2 \cdot \pi.$$

Bestünde ein Filter aus untereinander nicht in Zusammenhang stehenden senkrecht zur Oberfläche des Filter gerade durchsetzenden Capillaren, so würden diese Capillaren auch alle für den Wassertransport durch das Filter zur Verfügung stehen. Wären die Capillaren untereinander unabhängig auf alle Raumrichtungen gleichmäßig verteilt, dann wäre andererseits nur ein Drittel für den Flüssigkeits- bzw. Gastransport verfügbar. In diesem Falle wäre also $W_e = 0,33 \cdot W$, wobei W_e den für den Materialtransport in Frage kommenden Anteil des Hohlraumsystems darstellt (effektives Hohlraumvolumen). Diese Überlegungen gelten wie gesagt für voneinander unabhängige Capillaren. Stehen, wie es in jedem Filter

der Fall ist, die Hohlraumsysteme untereinander in Verbindung, dann kommt für den Flüssigkeitstransport ein entsprechend größerer Anteil des Hohlraumsystems als nur ein Drittel in Frage. W_e wird also größer als $0,33 \cdot W$. Man kann also, um das für den Flüssigkeits- bzw. Gastransport zur Verfügung stehende Hohlraumvolumen aus dem Gesamtporenvolumen, das sich gravimetrisch aus dem Gewichtsunterschied zwischen wassernassem und trockenem Filter bestimmen läßt, zu ermitteln, mit einem Faktor multiplizieren. Auf Grund einer Methode von ELFORD und FERRY hat nun MANEGOLD die Abhängigkeit des Faktors W_e/W von dem Gesamthohlraumvolumen errechnet. Die Formel für den mittleren Porenradius r lautet dann nach MANEGOLD:

$$(7) \quad r = \sqrt{\frac{8 \cdot D \cdot d \cdot \eta}{W_e}},$$

worin D die Filterdurchlässigkeit auf Zeit und Flächeneinheit bezogen darstellt:

$$(8) \quad D = \frac{Q}{p \cdot t \cdot F},$$

worin Q die Durchflußmenge in Kubikzentimeter, t die Durchflußzeit in Sekunden, p die Druckdifferenz in Zentimeter Wassersäule und F die wirksame Filterfläche in Quadratzentimeter ist.

Um das Verhältnis der maximalen Porenweite, wie es sich nach der Standardmethode aus dem Blasendruckverfahren bestimmen läßt, zu der mittleren Porenweite, wie sie sich aus dem Wasserdurchfluß errechnet, festzustellen, wurden Versuche an Filtertiegeln 1 G 5 und 1 G 4 vorgenommen, deren Ergebnisse in Tabelle 11 niedergelegt sind. Es wurde die Körnung G 5 in ein-

Tabelle 11.

| Filterart | Nr. | Porenvolumen in % | Porenweite; Durchmesser in μ | | | |
|-----------|-----|-------------------|---|----------|---|-------------------------------|
| | | | nach dem Blasendruckverfahren (Standardmethode) | | mittlere Porenweite aus dem Wasserdurchfluß | in % der maximalen Porenweite |
| | | | maximale | mittlere | | |
| 1 G 5 | 3 | 34,7 | 1,19 | 1,08 | 0,91 | 76 |
| 1 G 5 | 4 | 35,2 | 1,26 | 1,15 | 0,84 | 66 |
| 1 G 5 | 5 | 34,3 | 1,14 | 1,05 | 0,86 | 76 |
| 1 G 5 | 6 | 33,4 | 1,26 | 1,10 | 0,93 | 73 |
| 1 G 4 | 31 | 28,3 | 5,14 | 3,79 | 3,58 | 70 |
| 1 G 4 | 33 | 36,6 | 6,98 | 5,58 | 4,60 | 66 |
| 1 G 4 | 27 | 23,7 | 4,27 | 3,64 | 3,32 | 78 |
| 1 G 4 | 21 | 25,9 | 3,70 | 3,27 | 3,19 | 86 |

facher Schicht gewählt, um die Schwierigkeiten, die sich bei der Porenweitenbestimmung aus dem Wasserdurchfluß bei Verwendung doppelschichtiger Filter ergeben würden, zu umgehen. Für jedes Filter wurde das Porenvolumen, die maximale und mittlere Porenweite nach dem Blasendruckverfahren und die mittlere Porenweite aus dem Wasserdurchfluß bestimmt. Die Angabe der mittleren Porenweite nach dem Blasendruckverfahren hat selbstverständlich nur einen gewissen subjektiven Wert. Man kann diese Porenweite annähernd bestimmen, wenn man den Blasendruck, bei dem die ganze Filterplatte möglichst gleichmäßig gast, in die BECHHOLDSche Formel einsetzt. Die maximale Porenweite nach dem Blasendruckverfahren sowie die mittlere Porenweite aus dem Wasserdurchfluß sind jedoch genau definierte reproduzierbare Werte. Außer

der mittleren Porenweite aus dem Wasserdurchfluß ist noch der prozentuale Wert dieser mittleren Porenweite gegenüber der maximalen Porenweite ausgerechnet. Es zeigt sich, daß die 4 untersuchten Tiegel 1 G 5 sowohl im Porenvolumen als auch in der maximalen und mittleren Porenweite sehr gut übereinstimmen. Bei den Filtern 1 G 4 ist die Streuung im Porenvolumen sowie in dem Verhältnis maximale Porenweite zur mittleren Porenweite nach dem Wasserdurchfluß etwas größer. Trotzdem ist bei beiden Filtergruppen das Verhältnis der maximalen zur mittleren Porenweite relativ konstant.

Tabelle 12.

| Mittlere Porenweite in $m\mu$ | Maximale Porenweite in $m\mu$ | |
|-------------------------------|-------------------------------|---|
| | Wasser $\alpha = 73,5$ | Isobutyl- alkohol $\alpha = 22,8$ |
| 1670 | 2240 | 2400 |
| 1050 | 1420 | 1650 |
| 690 | 890 | 1110 |
| 460 | 750 | 830 |
| 340 | 520 | 610 |
| 210 | — | 320 |
| 100 | — | 140 |

ELFORD hat die Bestimmung der mittleren Porenweite seiner Gradocolmembranen grundsätzlich auf der Bestimmung des Wasserdurchflusses aufgebaut. Es interessiert vor allem ein Vergleich der mittleren und der maximalen Porenweite an Gradocolmembranen, wobei die maxi-

male Porenweite mit Wasser bzw. Isobutylalkohol als Sperrflüssigkeit mit Hilfe der Blasendruckmethode bestimmt wurde (Tabelle 12). Es wird vermutet, daß die verschiedenen Werte für die maximale Porenweite einerseits mit Wasser, andererseits mit Isobutylalkohol bestimmt auf Quellungs- bzw. Schrumpfungserscheinungen in diesen Flüssigkeiten zurückzuführen sind.

Bestimmung der Porenverteilung.

Mit Hilfe der Bestimmung des Blasendruckverfahrens ist es möglich, eine einzige weiteste Pore festzustellen. Nach dem HAGEN-POISEUILLESchen Gesetz läßt sich die mittlere Porenweite bestimmen, die einen Durchschnittswert aus allen Poren, von der größten bis zur kleinsten, die noch für den Materialtransport in Frage kommen, darstellt. Es ist ohne Zweifel nun für die Filtration, insbesondere wenn man auf Grund von Filtrationsversuchen Aussagen über die Größe filtrierbarer Teilchen machen will, von großem Interesse, Näheres über die Verteilung der Porengröße im Filter zu erfahren. Es ist dies vor allem auch rein fabrikationstechnisch wertvoll, um Filter herstellen zu können, die mit ihrer mittleren Porenweite fast an die maximale herankommen. Aus diesem Grunde verdient eine Methode Beachtung, die von ERBE auf Anregung von BECHOLD und KARPLUS zur Bestimmung der Porenverteilung in Filtern und Ultrafiltern ausgearbeitet wurde. Das Verfahren beruht auf einer Kombination des Blasendruckverfahrens und der Bestimmung der Porenweite durch den Flüssigkeitstransport in den Porensystemen. Man läßt zunächst, wie bei der Blasendruckmethode, einen bestimmten konstanten Luftdruck auf das mit einer Flüssigkeit getränkte Filter einwirken. Je nach Wahl der Druckhöhe werden die entsprechenden Poren geöffnet, und es strömt durch diese offenen Poren in der Zeiteinheit eine bestimmte Menge Luft aus. Genau wie man die Blasendruckmethode zur Bestimmung feinsten Ultrafilterporen zweckmäßig mit einem miteinander nicht mischbaren Flüssigkeitspaar niedriger Grenzflächenspannung ausführt, so läßt sich das gleiche Verfahren auch für die Aufstellung einer Porenstatistik verwenden. In diesem Falle treibt man unter bestimmtem Druck eine Flüssigkeit durch die mit einer zweiten Flüssigkeit erfüllten Porensysteme und bestimmt

ebenfalls die in der Zeiteinheit durchtretende Menge. Nachdem bei einem bestimmten Druck, unter dem Luft bzw. Flüssigkeit das Filter durchströmt, die Durchflußmenge konstant geworden ist, man also annehmen kann, daß alle diesem Druck entsprechenden Poren sich geöffnet haben, steigert man den Druck um einen bestimmten Betrag und bestimmt auch hier wieder die Durchflußmenge. Auf diese Weise läßt sich für verschiedene Blasendruckwerte und daraus errechnete Porendurchmesser der Anteil bestimmen, den sie im gesamten Porensystem haben. Neuerdings haben MANEGOLD, KOMAGATA und ALBRECHT

die Methode und Ergebnisse der Porenstatistik einer zunächst theoretischen Betrachtung unterzogen. Nach ihren Angaben sind die von den bisherigen Untersuchern bestimmten Verteilungszahlen mit Vorsicht zu betrachten, da ihre eigenen Messungen bisher wenig reproduzierbare Werte ergaben und einer Überprüfung mit verbesserter

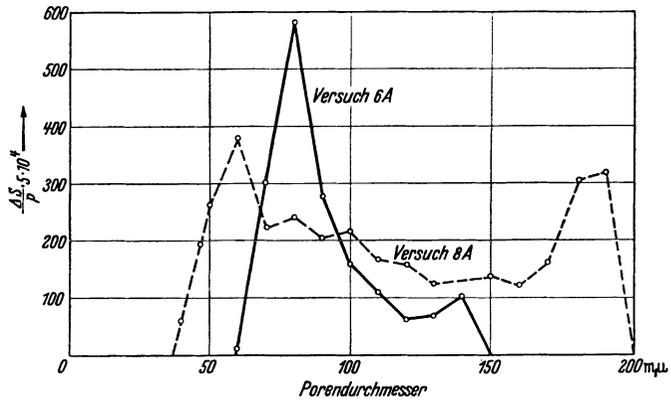


Abb. 29. Porenverteilungskurve zweier Ausschnitte aus einem Cellafilter.

ter Apparatur bedürfen. Vor allen Dingen bietet die Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit für die durch die Membranen hindurchfließenden Flüssigkeitsvolumina bei den verschiedenen Drucken Fehlermöglichkeiten. Durch Temperatureinflüsse bedingte Schwankungen können größer sein als die wahren Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit. Trotzdem sei eine Bestimmung der Porenverteilung aus einer Arbeit von PRISA angeführt (Abb. 29). An zwei aus einem Cellafilter herausgeschnittenen Stücken wurde die Porenverteilung bestimmt. Man erkennt, daß die in Versuch 8A geprüfte Membran deutlich zwei Maxima in ihrer Porenverteilung aufweist. Das eine Maximum liegt bei etwa 60 m μ Porenweite, das zweite bei etwa 180 m μ Porenweite. Demgegenüber zeigt das in Versuch 6A geprüfte Membranstück ein ausgeprägtes Maximum bei 80 m μ , während ein wesentlich niedrigeres Maximum bei 140 m μ liegt. Messungen über die Porenstatistik an Hartfiltern scheinen bisher noch nicht durchgeführt zu sein.

Filtrationsleistung.

Die Forderung, daß von Anbeginn der Filtration an jedes einzelne Bakterium vom Filter zurückgehalten wird, führt notgedrungen zur Anwendung ganz besonders engporiger Filtermedien. Da die Durchflußmenge eines Filters nach dem HAGEN-POISEUILLESCHEN Gesetz außer von der Druckdifferenz von der Länge und dem Durchmesser der Einzelporen des Porensystems abhängig ist, so erhält man für jedes Filter bei einem bestimmten Druck eine Maximalleistung für reine Flüssigkeiten, die von den physikochemischen Eigenschaften der Flüssigkeit abhängig ist. Wenn man Bakteriensuspensionen oder ganz allgemein Flüssigkeiten steril filtrieren will, dann sollte man zunächst feststellen, welche

Filtrationsleistung das betreffende Filter für eine reine Flüssigkeit, z. B. frisch destilliertes Wasser besitzt. Auf diese Weise erhält man dann einen Überblick über die günstigenfalls erzielbaren Filtratmengen. Man sollte annehmen, daß z. B. bei der Filtration von destilliertem Wasser die Filtrationsleistungen auch bei lang dauernder Filtration praktisch gleich liegen, d. h. daß die graphische Aufzeichnung der Filtratmenge in Abhängigkeit von der Zeit eine Gerade bildet. Dies ist jedoch nicht immer der Fall. Es tritt vielmehr, wie SIMON und NETH, ERBE, MEHNER und eine Reihe anderer Autoren zeigen konnten, schon bei der Filtration reiner Flüssigkeiten eine zunehmende Verlangsamung der Filtrations-

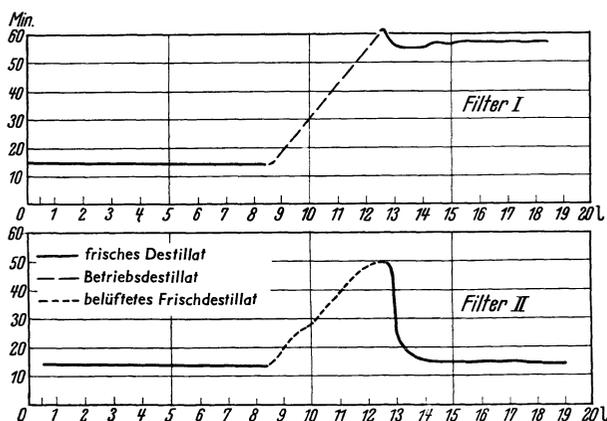


Abb. 30.

geschwindigkeit ein. Diese Erscheinung bezeichnet man als Filtereffekt bzw. Blockierungseffekt von Filtern. Die experimentelle Untersuchung dieser Erscheinungen zeigte, daß man bei Verwendung vorfiltrierter Lösungen eine praktisch gleichbleibende Filtrationsgeschwindigkeit erhält, mithin, wenn man die Filtrationskurve aufnimmt, zu einer Geraden kommt. Es ist einzusehen, daß feinste Schwebstoffe, die im destil-

lierten Wasser vorhanden sind, allmählich zu einer Verstopfung des Filters führen müssen, insbesondere dann, wenn es sich um engporige Filter handelt. Es ist ja bekannt, daß destilliertes Wasser zum Teil ganz erhebliche Bakterienmengen enthält. So konnte z. B. HERRMANN, der destilliertes Wasser in Züricher Apotheken untersuchte, 1 260 000 lebende Keime im Kubikzentimeter feststellen. Dazu kommen noch die für die Filtration als porenverstopfend ebenfalls wichtigen Bakterienleichen in diesen Wässern hinzu. Es zeigte sich aber auch vor allem in Untersuchungen von MEHNER, daß neben einer Verstopfung des Filters durch feste Teilchen der Filtereffekt durch die Ausscheidung von Gasblasen im Filter, insbesondere bei der Filtration unter Vakuum, verursacht werden kann. Tatsächlich gelingt es, wie in einer eigenen Arbeit (6) mitgeteilt wurde, die Filtrationsgeschwindigkeit bei Verwendung frisch destillierten Wassers durch Jenaer Ganzglasbakterienfilter über Wochen hindurch konstant zu halten. Diese Versuche wurden mit einem der in Abb. 9 gezeigten Bakterienfilter vorgenommen. Um nun einmal den Einfluß der beiden Faktoren, Verstopfung durch feste Teilchen und Verstopfung durch Gasblasen, zu demonstrieren, wurde folgender Versuch vorgenommen: Durch zwei Bakterienfilter 25 G 5 auf 3 gleicher Porenweite und gleicher Durchlaufzeit wurde zunächst frisch destilliertes Wasser filtriert. Abb. 30 zeigt die Filtrationsleistungskurve dieser beiden Filter. Die Filtrationszeiten sind für 500 ccm bei beiden Filtern fast gleich, sie betragen etwa 15 Minuten; die Filtrationskurve ist praktisch eine Gerade. Auf Filter I wurde dann ein sehr schwebstoffreiches Betriebsdestillat mit einem Keimgehalt von 1 300 lebenden Keimen pro Kubikzentimeter aufgegeben. Sogleich stieg die

Filtrationszeit für je 500 ccm an bis auf 60 Minuten. Anschließend wurde wiederum frisch destilliertes Wasser aufgegeben, worauf die Filtrationszeit zwar etwas absank, um aber dann, da das Filter irreversibel zugesetzt war, praktisch auf gleicher Höhe zu bleiben. Auf Filter 2 wurde frisch destilliertes Wasser, das durch Einleiten von Luft gasgesättigt wurde, aufgegeben. Sogleich stieg auch hier die Filtrationszeit für 500 ccm rasch an. Zum Unterschied von Filter 1 nimmt aber die Filtrationsgeschwindigkeit wieder rasch zu, wenn man mit frisch destilliertem Wasser weiter filtriert. Die die Filterporen verstopfende Luft wird durch das frisch destillierte Wasser herausgelöst. Für die Praxis der Sterilfiltration ergibt sich aus diesem instruktiven Versuch, daß das zur Herstellung von Lösungen bestimmte Wasser schwebstoff- und luftfrei sein muß, d. h. man verwende möglichst ein frisch destilliertes Wasser.

Der Einfluß des Keimgehaltes auf die Filtrationsleistung.

Es ist selbstverständlich, daß die Filtrationsleistung eines Sterilfilters mit zunehmender Keimzahl der Aufschwemmung abnimmt. Dabei ist es schwierig, von vornherein den Abfall der Filtrationsgeschwindigkeit bzw. den Verlauf der Filtrationskurve vorauszusehen. Es bestehen hier auch zwischen den einzelnen Filterarten und je nach den Versuchsbedingungen bei dem einzelnen Filterindividuum ohne Zweifel Verschiedenheiten, ohne daß bisher genaue Versuche in größerem Umfang durchgeführt worden wären. Dies hat vor allem seinen Grund in der Tatsache, daß man bei Serienuntersuchungen praktisch mit allen Filtern

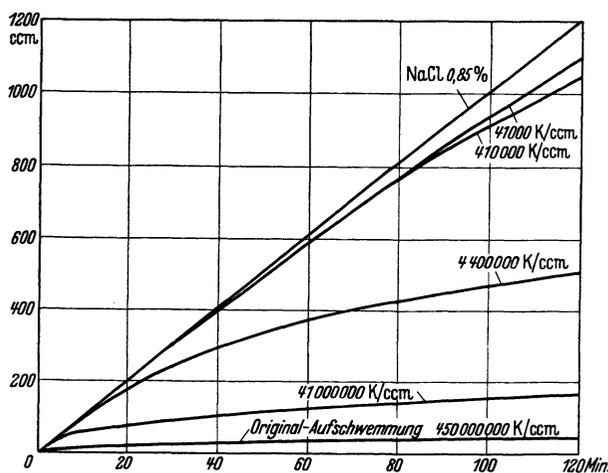


Abb. 31. Abhängigkeit der Filtrationsleistung eines 11 G 5/3-Filter (12,5 qcm Filterfläche) vom Keimgehalt des Filtrates.

mit Ausnahme der Ganzglasbakterienfilter niemals gleiche Ausgangsbedingungen für die Versuche reproduzieren kann. Bei Ganzglasbakterienfiltern ist dies deshalb der Fall, weil man die Filter beliebig oft chemisch reinigen und, wie zahlreiche Nachprüfungen zeigen, auf die gleiche Filtrationsleistung für frisch destilliertes Wasser zurückführen kann. So ergaben sich z. B. für ein 11 G 5 auf 3 Ganzglasbakterienfilter (40 mm Plattendurchmesser) von 1,65 μ maximaler Porenweite und einer Durchlaufgeschwindigkeit von 5 Min. 45 Sek. für 50 ccm frisch destilliertes Wasser bei 720 mm Unterdruck die in Abb. 31 gezeigten Filtrationskurven bei zunehmendem Keimgehalt. Es dürfte vielleicht doch überraschen, daß man durch ein Ganzglasbakterienfilter mit nur praktisch 12,5 qcm filtrierender Fläche in 2 Stunden 1,2 Liter einer 0,85%igen Kochsalzlösung steril filtrieren kann. Die Filtrationskurve ist praktisch eine Gerade. Diese Filtratmenge wird fast erreicht bei der Filtration von Bakterienaufschwemmungen mit 41000 und 410000 Keimen im Kubikzentimeter. Bei einer

Erhöhung der Keimzahl in Kubikzentimeter auf das 10fache wird nur mehr die Hälfte Filtrat erhalten. Bei außerordentlich dichten Aufschwemmungen von 41 Millionen bzw. 450 Millionen Keimen im Kubikzentimeter ist das starke Absinken der Filtrationsleistung selbstverständlich. Die Aufstellung derartiger Filtrationskurven ist auch noch aus anderen Gründen zweckmäßig. Man kann aus ihnen ersehen, wie lange es praktisch zweckmäßig ist, eine Filtration auszudehnen. So ist z. B. bei der Filtration der Originalaufschwemmung mit 450 Millionen Keimen eine Verlängerung der Filtration nach der ersten Stunde zwecklos, da in der zweiten Stunde die Filtratmenge nur um einen ganz geringen Betrag zunimmt. Die Kurve zeigt aber auch,

daß man sich davor hüten muß, bei der Errechnung von Filtrationsleistungen die in einer kurzen Anfangsspanne erhaltene Filtratmenge

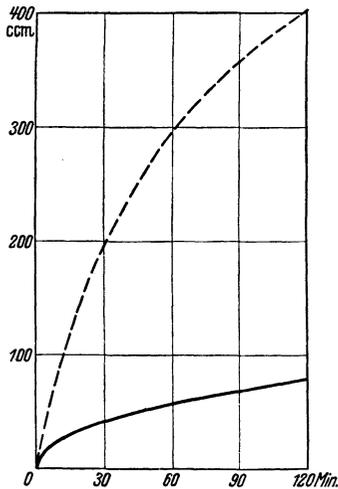


Abb. 32.

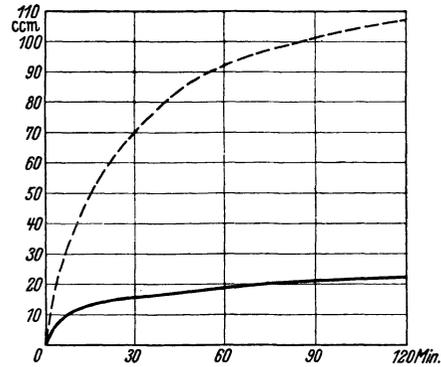


Abb. 33.

mit der beabsichtigten Filtrationszeit zu multiplizieren. Ein solches Vorgehen ist nur statthaft, wenn es sich um geringe Keimzahlen handelt. Es ist selbstverständlich notwendig, die Keimzahl einer steril zu filtrierenden Lösung von Anfang an möglichst niedrig zu halten, wenn man auf eine große Filtrationsgeschwindigkeit Wert legt. So wird z. B. bei den SEITZ-EK-Schichten vorgeschrieben, daß man nur eine makroskopisch völlig klare Lösung den EK-Schichten zuleiten darf. Im anderen Falle muß eine Vorreinigung durch Klärschichten vorgenommen werden. Wie sehr eine Vorreinigung von Nutzen sein kann, zeigt Abb. 32 für ein Jenaer Ganzglasbakterienfilter mit Kieselgurschicht als Vorfilter. Es war weiter oben bereits darauf hingewiesen worden, daß man schon seit langem eine Kombination von Hartfiltern mit Filterhilfsstoffen vornimmt, im wesentlichen, um die Zuverlässigkeit des Filters in bezug auf Bakteriendichte zu verbessern. Im vorliegenden Falle wurde eine etwa 3 bis 4 mm hohe Kieselgurschicht aufgebracht, nicht um die Sicherheit der Sterilfiltration zu erhöhen, sondern um im Sterilfilter selbst eine Vorfiltration vorzunehmen. Bei dem in seinem Ergebnis in Abb. 32 dargestellten Versuch wurde eine Aufschwemmung von *Bact. prodigiosum* in physiologischer Kochsalzlösung mit einer Keimzahl von 230 000 000 Keime im Kubikzentimeter einmal direkt durch das Bakterienfilter und dann nach chemischer Reinigung des Filters nach Aufbringen einer Kieselgurschicht filtrierte. Nach 2 Stunden Filtrationsdauer beträgt die Filtratmenge im Falle der Vorfiltration durch Kieselgur

auf dem Filter das 5fache der Menge, die ohne Kieselgurvorfiltration erhalten wurde. Daß sich diese Vorreinigung auf dem Bakterienfilter auch für bewachsene Bouillonkulturen bewährt, zeigt die kurvenmäßige Darstellung Abb. 33 des Ergebnisses zweier Filtrationen mit und ohne Vorreinigung durch eine dünne Kieselgurschicht auf der G 5 auf 3 Platte. Filtriert wurde eine 3 Tage bei 37° bewachsene Bouillonkultur von *B. pyoceaneum* mit 465 000 000 lebenden Keimen im Kubikzentimeter. Auch hier verhalten sich die Filtratmenge mit und ohne Vorreinigung wie 1:5. Selbstverständlich kann eine Vorklärung des Filtrats je nach Art, Keimgehalt der Flüssigkeit und den besonderen Versuchsbedingungen vorgenommen werden. Will man eine etwaige Adsorption wichtiger Substanzen

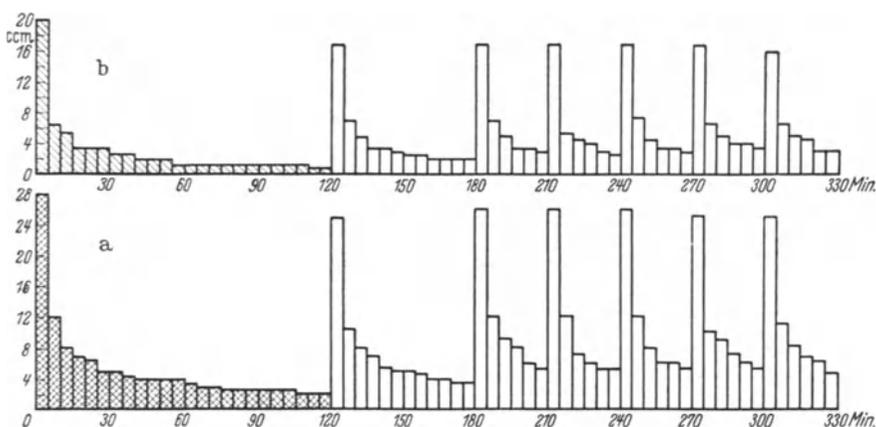


Abb. 34.

in der Kieselgurschicht vermeiden (von der Filtration durch BERKEFELD-Kerzen unterscheidet sich die Kieselgurvorfiltration wesentlich durch das Fehlen des Magnesiumsilikatanteils), so ist als zweckmäßigste Methode der Vorreinigung unbedingt das Zentrifugieren zu empfehlen. So hat sich z. B. für die Gewinnung sicher bakterienfreier Bakteriophagenaufschwemmungen, wenn nur etwa 5 bis höchstens 10 ccm Phagenbakterienbouillon zur Verfügung standen, vor der Filtration durch das Mikrofilter G 5 (vgl. S. 296) ein scharfes Zentrifugieren sehr bewährt.

Der große Vorzug, den die Siebfilter besitzen, liegt darin, daß die abzufiltrierenden Teilchen nicht in die Poren hineingelangen, sondern auf der Filteroberfläche liegen bleiben müssen und dort mechanisch entfernt werden können. Dieser Vorzug, auf den besonders bei den Membranfiltern hingewiesen wurde, ist jedoch außerdem in stärkerem Maße den Jenaer Ganzglasbakterienfiltern der Gruppe M und F eigen und muß mit als Beweis dafür herangezogen werden, daß bei ihnen im Vergleich zu den übrigen Hartfiltern die Filtration am ehesten auf Grund der geringen Porenweite, also durch eine Siebwirkung erfolgt. Abb. 34a und b zeigen für zwei Filter bei der Filtration von Bakterien suspensionen in Kochsalzlösung und Bouillon die Möglichkeit, durch zwischen durch erfolgreiches Abspülen der Filterfläche die ursprüngliche Filtrationsgeschwindigkeit weitestgehend wieder herzustellen und dadurch die Filtrationsleistung ganz wesentlich zu erhöhen. Man sieht, wie nach zweistündiger Filtration das Filter durch den gebildeten Filterkuchen aus Bakterien stärkstens zugesetzt

ist. Einfaches Abspülen mit dem Wasserstrahl führt immer wieder zu einem im Versuch nur 6mal wiederholten Ansteigen der Filtrationsgeschwindigkeit bis nahezu an die Ausgangsfilterleistung. Die Möglichkeit der Regeneration der Filterfläche durch Entfernen des Filterkuchens ist praktisch nur bei Filtern G 5 auf 3 der Gruppe M und F der Fall. Bei den groben Bakterienfiltern setzen sich langsam die Filterporen im Inneren zu, so daß ein einfaches Abspülen nicht mehr genügt, die Keime zu entfernen, und damit die ursprüngliche Filterleistung ohne chemische Reinigung nicht mehr erreicht wird.

Die Filtratsterilität in Abhängigkeit von den Filtrationsbedingungen.

Bisher wurde Grundsätzliches und Allgemeines über Bakterienfilter und Filtergeräte sowie über die einzelnen Bakterienfilterarten, ihre Eigenschaften und Anwendung gesagt. Daneben wurde die Methodik der Bestimmung der Filterporenweiten als dem wesentlichsten Faktor für die Sterilität der Filtrate behandelt. Es steht noch eine Besprechung der Zusammenhänge zwischen Filter nach Porenweite und physikochemischen Eigenschaften einerseits und seiner Fähigkeit, unter den verschiedensten Bedingungen steril zu filtrieren andererseits, aus. Die Zusammenhänge der einzelnen im folgenden kurz tabellarisch aufgeführten Faktoren untereinander sind so eng und ihre gegenseitige Beeinflussung ist so groß, daß sie auch nur zusammen besprochen werden können. Es ist zweckmäßig, in einer tabellarischen Übersicht wenigstens die Hauptfaktoren, soweit sie auch experimentell erfaßbar sind, aufzuführen. Die Filtratsterilität ist abhängig:

1. *Filtergerät.* Dichte der Verschlüsse.
2. *Filter.* Porenweite, Verteilung der Porengröße (Porenstatistik), Filterdicke, (Länge der Poren), Porenstruktur, Filtermaterial, chemisch-physikalische und chemische Eigenschaften.
3. *Bakterien.* Keimgröße, Variation der Größe innerhalb der Suspension, Keimzahl, Alter, Vermehrungsfähigkeit, Beweglichkeit, Ladungssinn, Adsorbierbarkeit, Haftfähigkeit.
4. *Suspensionsflüssigkeit.* Menge, Viscosität, Capillaritätskonstante, Gehalt an Nährstoffen, an Substanzen, die das Filter elektrisch umladen, an Netzmitteln und an Schutzkolloiden.
5. *Filtrationsbedingungen.* Filtrationsdauer, Filtrationsdruck, insbesondere Druckstöße, Temperatur.
6. *Filtratgewinnung und Verarbeitung.* Nachweis der Filtratsterilität, Fremdinfektion.

Filterporenweite. Es liegt nahe, an einem Sterilfilter die Porenweite festzustellen und in Vergleich zu der Größe der abzufiltrierenden Teilchen zu setzen. Allein hier tauchen die ersten Schwierigkeiten auf, insofern nämlich, als sowohl die Filterporenweite, hier insbesondere maximale Filterporenweite einerseits, und die Keimgröße andererseits nur ungenau zu bestimmen sind. Die aus dem Blasendruckwert eines Filters errechnete maximale Porenweite kann nach dem oben Gesagten nicht als eine reale Längenangabe aufgefaßt werden. Die Natur des Blasendruckverfahrens bringt es mit sich, daß der errechnete Wert für einen Porendurchmesser kleiner als in Wirklichkeit ist. Die Schwierigkeit, die in dem Vorhandensein unregelmäßig gestalteter Hohlräume als Poren einem Vergleich mit zylindrischen Capillaren entgegensteht, erhöht noch die

Bedenken, die bei rein längenmäßigen Vergleichen zwischen Porendurchmesser und Größe des abzufangenden Teilchens bestehen. Die Bestimmung der maximalen Porenweite feinsten Einzelcapillaren, die mikroskopisch auf den Durchmesser ihres Lumens untersucht worden waren, lassen den Faktor, mit dem die aus den Blasendruckwerten errechneten Durchmesser an Filtern zu multiplizieren sind, um wenigstens größenordnungsmäßig brauchbare Angaben zu erhalten, auf einen Wert zwischen 1 und 2 einschätzen. Die Größenbestimmung an den abzufiltrierenden Teilchen hat insofern ihre großen Schwierigkeiten, wie SCHMIDT-KEHL nachweisen konnte, als in normalen Bakterienaufschwemmungen die Größe der einzelnen Keime stark schwankt, und man sogar zur Annahme feinsten Einzelkeime, die an der Grenze der Sichtbarkeit oder darunter liegen, kommen muß. HOFSTÄDTER ist wohl der einzige, der den Durchtritt von Bakterien durch feinste Einzelcapillaren verschiedener Durchmesser bei verschiedenen Drucken untersucht hat. Seine Ergebnisse lassen sich dahin zusammenfassen, daß Bakterien spontan nicht in Capillaren eindringen, deren Durchmesser unterhalb von $1,6\text{--}1,9\mu$ liegen. Unter der Einwirkung eines Druckes von 3 Atmosphären gelingt es nicht, Bakterien durch Capillaren hindurchzupressen, durch die sie freiwillig nicht durchgegangen sind. Unter Anwendung hoher Drucke von $50\text{--}100$ Atmosphären können die Bakterien auch noch durch engere Capillaren gepreßt werden. Für die einzelnen Arten bestehen bestimmte Grenzen. Durch Capillaren unter $0,4\mu$ sind keine Bakterien mehr hindurchzutreiben. Die oft aufgestellte Behauptung, daß Bakterien durch Filter mit geringerer Porenweite, als sie der Bakteriengröße entspricht, filtriert worden seien, muß als eine Selbsttäuschung auf Grund einer falschen Einschätzung der durch das Blasendruckverfahren bestimmten Filterporenweite angesehen werden. Es ist oben gezeigt worden, daß die Filterporenweite immer enger bestimmt wird, als sie in Wirklichkeit ist, und daß je nach den Meßbedingungen (bei rasch ansteigendem Prüfdruck) die Filterporenweite $3\text{--}4$ mal so eng errechnet werden kann, wie sie in Wirklichkeit anzunehmen ist. Die mitgeteilten Versuche über die Siebwirkung von Ganzglasbakterienfiltern der Gruppe M sprechen ebenfalls dafür, daß die Keime zu allermeist nicht in das Filter selbst eindringen. Die Brauchbarkeit engporiger Filter als Bakterienfilter gründet sich zunächst auf reine Empirie. Es müssen mit einer möglichst großen Zahl von Einzelfiltern Filtrationsversuche unternommen werden, deren Ergebnisse dann in Beziehung zu einer nach einem Standardverfahren gemessenen Filterporenweite zu setzen sind. Tabelle 13 zeigt für eine allerdings nur kleine Zahl von Ganzglasbakterienfiltern einen derartigen Versuch. Es muß dabei bemerkt werden, daß fast alle diese Versuche und auch die später zu beschreibenden mit Ganzglasbakterienfiltern der Gruppe G vorgenommen wurden, um die Faktoren kennen zu lernen, die für die sterilfiltrierenden Filter der Gruppe M ebenfalls von Gültigkeit sind. Allein bei Filtern der Gruppe G lassen sich durch Verändern der Versuchsbedingungen die Resultate bezüglich Sterilität verändern.

Ordnet man Bakterienfilter nach ihrer maximalen Porenweite in einer Serie an, so zeigt sich, daß mit sinkender Porenweite die Zahl der steril filtrierenden Filter immer größer wird. Der Übergang zwischen der Gruppe der steril filtrierenden und der unsteril filtrierenden Filter ist nicht scharf. Naturgemäß muß man bei diesen Experimenten die Versuchsbedingungen für das Durchtreten der Bakterien, soweit tatsächlich Filtrationsfaktoren dafür in

Frage kommen, so günstig als möglich wählen. Man kann dann die Bakterienfilter in drei Gruppen einteilen: Filter, die stets steril filtrieren, Filter, die selbst bei gleichen Versuchsbedingungen einmal steril und einmal unsteril filtrieren, und Filter, die in jedem Versuch unsteril filtrieren. Vergleicht man diese Gruppeneinteilung nach dem Ergebnis des Filtrationsversuchs mit der Einteilung nach der maximalen Porenweite, so wird man ein relativ gutes Übereinstimmen bemerken. Bis zu einer bestimmten maximalen Porenweite werden alle geprüften Filter sicher und in jedem Fall steril filtrieren. Oberhalb dieses Grenzwertes wird man zunächst öfters, später vereinzelt, Filter finden, die in jedem einzelnen Filtrationsversuch noch steril filtrieren. Dazwischen liegen

Tabelle 13.

| Nr. | Filter | Art | S.E.P. mm Hg | Durchmesser in μ | B. prodigiosum | B. mesentericus |
|-----|----------|-------|-----------------|-------------------------|-------------------|--------------------|
| 1 | KN 40 | G 5/3 | 150 | 5 | +++++ | |
| 2 | KN 4 | G 5/3 | 250 | 3,05 | --+++ | |
| 3 | Berry 31 | G 5/3 | 250 | 3,05 | --+++ | — |
| 4 | Berry 30 | G 5/3 | 303 | 2,50 | +++ | |
| 5 | Z 12 | G 5 | 337 | 2,25 | ---- | — |
| 6 | Z 11 | G 5 | 357 | 2,13 | ---- | — |
| 7 | Z 1 | G 5/3 | 376 | 2,02 | ---- | — |
| 8 | Berry 32 | G 5/3 | 380 | 2,00 | +---+ | |
| 9 | KN 43 | G 5/3 | 439 | 1,72 | ----- | — |
| 10 | KN 1 | G 5/3 | 444 | 1,70 | ----- | |
| 11 | KN 6 | G 5/3 | 467 | 1,62 | ----- | |
| 12 | KN 22 | G 5/3 | 469 | 1,61 | — | |
| 13 | KN 42 | G 5/3 | 529 | 1,42 | — | |
| 14 | KN 45 | G 5/3 | 564 | 1,33 | — | |

Filter, die einmal unsteril, einmal steril filtrieren und ganz vereinzelt solche, die immer unsteril sind. Geht man in der Reihenfolge der Porenweiten ansteigend weiter, so nimmt die Zahl der Filter, die steril filtrieren bzw. die wenigstens in vereinzelt Versuchen steril filtrieren, ab, bis man schließlich zu der Filtergruppe kommt, die in jedem Fall unsteril filtriert. Würde man eine Einteilung der Bakterienfilter allein auf Grund von Filtrationsversuchen vornehmen, so ergäbe sich die Tatsache, daß man Filter, die in einem oder auch in wiederholten Versuchen steril filtrierten, in die Gruppe der Sterilfilter einordnet. Dabei würde es sich jedoch bald zeigen, daß in dieser Gruppe einige Filter vorhanden sind, die ganz unregelmäßig auch unsterile Filtrate geben. Für die gesamte Filterprüfung ergibt sich also hieraus als wichtigste Aufgabe, die Gruppe der Bakterienfilter mit Sicherheit auszuscheiden, die zeitweise steril, dann aber in anderen Versuchen unsteril filtrieren. Ein solches Ausscheiden ungeeigneter Filter ist allein auf Grund des Blasendruckverfahrens möglich. Bei der Auswahl der Grenzporweite, innerhalb deren man Filter als in jedem Fall sicher steril filtrierend auffassen will, sind alle Erfahrungen zu berücksichtigen, die mit der betreffenden Filterart gemacht worden sind. Dabei ist besonders auf Filtrationsversuche unter allerungünstigsten Bedingungen Wert zu legen. Man wird dann noch um einen bestimmten Betrag an Filterporweite hinabgehen, um einen gewissen zusätzlichen Sicherheitsfaktor zu besitzen. Auf Grund aller Erfahrungen, die im eigenen und in fremden Laboratorien mit Jenaer Ganzglasbakterienfiltern gemacht werden konnten, wird als Grenzporweite für Steril-

filter $1,7 \mu$ angenommen. Tatsächlich hat sich noch in keinem Fall eine auf das Filter zu beziehende Unsterilität bei Filtraten ergeben, wenn durch Filter der Gruppe M (mittel) mit Porenweiten unter $1,7 \mu$ filtriert wurde. Man muß sich z. B. bei Betrachtung der Versuchsergebnisse in Tabelle 13 die Frage vorlegen, welche Faktoren denn innerhalb einer Porenweitendifferenz von etwa 1μ , nämlich von $1,7$ bis etwa $2,7 \mu$ zu einem Nichtparallelgehen von Filterporenweite und Filtersterilität führen. Es sind prinzipiell ja zwei völlig verschiedene Dinge, die das Filter passieren, Luft bzw. Bakterien, und man weiß nicht sicher, ob einmal Luft, die durch ein flüssigkeitserfülltes Porensystem gepreßt wird, und andererseits Bakterien, die durch das Porensystem im Flüssigkeitsstrom hindurchgehen, den gleichen Weg einschlagen. Man kann sich durchaus vorstellen, daß gewisse Porenformen mit besonderen Knickungen und besonderer Anordnung der miteinander kommunizierenden Hohlraumssysteme bei der Blasendruckmethode von der Luft rascher durchströmt werden, als sie nachher von Bakterien durchwandert werden können, ebenso daß andererseits Bakterien bessere Durchwanderungsbedingungen vorfinden auf Wegen, die bei der Blasendruckprüfung nicht in Erscheinung treten. Die Möglichkeiten, die man sich wohl immer nur rein theoretisch vorstellen kann, sind zahlreich. Sie seien kurz etwas näher betrachtet. Man kann sich grobschematisch eine Filterplatte mit zwei Porenwegen vorstellen, die in ihrer Porenweite nicht allzu sehr voneinander abweichen. Es ist anzunehmen, daß bei entsprechendem Verhältnis von Porenweite und Porenlänge bei dem Blasendruckverfahren die das Filter gerade durchsetzende Pore als maximale Pore bestimmt wird, während bei der bakteriologischen Prüfung eine etwas weitere, aber schräg durch die ganze Filterplatte verlaufende Pore Bakterien durchtreten läßt. Die Brauchbarkeit des Blasendruckverfahrens zur Ermittlung steriler Filter wird dadurch nicht im mindesten berührt. Hier liegt die Bestätigung durch das Experiment der praktischen Erprobung vor. Man muß sich nur über ihre Grenzen im klaren sein. Jedes Filter stellt ein Individuum dar mit ganz besonderen einmaligen Eigenschaften. Dabei muß es als großer Vorzug angesehen werden, wenn diese Filtereigenschaften, soweit sie von der Struktur des Filters abhängen, im Verlaufe seiner Verwendung gleichbleiben. Filter, die zu ihrer Reinigung z. B. auf der Außenseite abgerieben werden, um verstopfte Teile zu entfernen, so daß also direkt Substanzverluste im Filter auftreten, sind selbstverständlich wesentlich schwieriger auf ihre Fähigkeit steril zu filtrieren hin zu beurteilen, da ja eine zu Anfang vorgenommene Prüfung, z. B. mittels des Blasendruckverfahrens, durch die Veränderungen am Filter überholt sein kann. Das Blasendruckverfahren bietet bei der Prüfung von Bakterienfiltern die einzige Möglichkeit, Filter der oben näher beschriebenen Gruppe, die zwischen den stets steril filtrierenden und stets unsteril filtrierenden liegen, auszuschalten bzw. der Gruppe der unsterilen Filter zuzuordnen. Auf diese Weise werden z. B. die Ganzglasbakterienfilter, die nur wenig über $1,7 \mu$ maximaler Porenweite haben, obgleich sie in einer ganzen Reihe von Fällen stets steril filtrieren, doch der Gruppe G (grob) zugeteilt.

Ordnet man bei einem Vergleich der zwar unter verschiedenen Bedingungen gemessenen maximalen Filterporenweite die verschiedenen Filterarten nach der maximalen Porenweite, bei der sie steril filtrieren ein, so erhält man eine Reihe, an deren Spitze bei größter maximaler Porenweite die BERKEFELD-Kerzen stehen. Es folgen CHAMBERLAND-Kerzen, Ganzglasbakterienfilter und am Ende

dieser Reihe stehen die Membranfilter. Die Fähigkeit der BERKEFELD- und im wesentlichen noch der CHAMBERLAND-Filter steril zu filtrieren, beruht auf ihrer Adsorptionsfähigkeit. Wie zahlreiche Untersuchungen bewiesen, besitzen die BERKEFELD-, CHAMBERLAND- und auch Ganzglasbakterienfilter eine negative elektrische Ladung. Sie adsorbieren also besonders stark positiv geladene Teilchen. Es läßt sich dies gut in Versuchen mit Farbstoffen verschiedener elektrischer Ladung zeigen. Es werden z. B. die ersten Portionen einer Lösung von Gentianaviolett farblos das Filter passieren, während Kongorot als negativ geladener Farbstoff vom Filter nicht adsorbiert wird. Soweit bisher Bestimmungen der elektrischen Ladung von Bakterien vorliegen, muß angenommen werden, daß unter physiologischen Bedingungen die Bakterien negativ geladen sind. Dieser allgemein anerkannten Feststellung stehen verschiedene Mitteilungen gegenüber, in denen für gewisse Bakterienarten z. B. für *Bact. paratyphi* von TALENTI und LEONARDI, von VITELLO allgemeiner für frisch isolierte Stämme im Gegensatz zu allen Laboratoriumskulturen positive Ladung angenommen wird, ohne daß dies in Filtrationsversuchen zu verschiedenen Ergebnissen führte. SEIGNEUR, der mit Typhus- und Paratyphus B-Bakterien arbeitete, ist der Auffassung, daß zu Beginn der Vermehrungsphase einer Kultur Keime eine positive elektrische Ladung oder wenigstens eine nur geringe negative Ladung besitzen, die in späteren Zeitpunkten stärker wird. Die Adsorption der Bakterien im Filter kann aber allgemein nicht auf Grund einer entgegengesetzten elektrischen Ladung erklärt werden. Es genügen allerdings Verschiedenheiten in der Ladungsstärke, um ein Festhaften der Bakterien an dem Filtermaterial zu ermöglichen. Änderungen des p_H zur Umladung der Bakterien haben zwar in Adsorptionsversuchen gewisse Veränderungen der Adsorbierbarkeit gezeigt, ohne daß jedoch für die Filtration daraus praktische Schlüsse gezogen worden wären. Auch die Versuche von KRAMER (2), amphotere Filtermedien zu erzeugen, die auf Grund ihrer elektrischen Eigenschaften sowohl positiv als auch negativ gebliebene Teilchen adsorbieren, haben in die Filtertechnik keinen Eingang gefunden. GUNNISON und MARSHALL kamen in Versuchen über Adsorption von Bakterien verschiedener Arten an einer Reihe von Adsorbentien zu Resultaten, die auch für die Bakterienfiltration bemerkenswert sind. Die verschiedenen Adsorbentien adsorbieren durchaus nicht proportional ihren elektrischen Ladungen. Es konnte auch die Annahme von EISENBERG, daß grampositive Bakterien leichter adsorbiert werden als gramnegative, keine Bestätigung finden. Auf Grund dieser nun abgelehnten Annahme waren seinerzeit als Testkeime für Filtrationsversuche gramnegative Bakterienarten gefordert worden. Es wird als zweifelhaft betrachtet, ob das bei den Adsorptionsversuchen im Reagensglas zur Beobachtung kommende Phänomen eine Adsorption im engeren Sinne ist. Die Bakterienzelle als Ganzes wird als zu groß und zu komplex angesehen, um als kolloides Teilchen aufgefaßt zu werden.

So lange bei einem gegebenen Filter die Adsorptionskraft oder, um es allgemeiner auszudrücken, das Festhaltevermögen des Filtermediums für suspendierte Teilchen gleichbleibt, wird man auch mit gleichen Filtrationsergebnissen rechnen können. Soweit jedoch eine Beeinflussung der Adsorptionsfähigkeit nach der negativen Seite hin eintritt, muß mit dem Durchgang von Bakterien gerechnet werden. KRAMER hat in einer Reihe von Versuchen den Einfluß von Netzmitteln auf BERKEFELD-Filter untersucht, und zwar sowohl

in Modellversuchen mit Farbstofflösungen als auch in Versuchen zur Bakterienfiltration. Filtriert man eine Lösung von Nachtblau in einer Verdünnung von 1:30000 durch ein BERKEFELD-Filter, so erhält man ein farbloses Filtrat. Gibt man aber Netzmittel zu der Farblösung hinzu, dann kann der Farbstoff das Filter passieren. Als Netzmittel eignen sich für diese Versuche Blutserum, Galle, taurocholsaures Natrium, Türkischrotöl, Mucin, Seifenlösung, Lecithin usw. Genau so kann man nun durch Zusatz dieser Netzmittel auch Bakterien, die normalerweise nicht das Filter passieren, filtrierbar machen. Die Versuche wurden vor allem mit *Streptococcus haemolyticus* vorgenommen. Filtrationsversuche mit Typhusbacillen ergaben das gleiche Resultat. Ebenso gelang es, *Bacillus subtilis* mit Hilfe von Netzmitteln, und zwar einer Lösung von taurocholsaurem Natrium 2:1000 durch Filter hindurchtreten zu lassen, die ohne Netzmittel steril filtrierten. Es ließ sich in diesen Versuchen auch feststellen, daß dann, wenn man die Farblösung für die Modellversuche zu normaler Laboratoriumsbouillon gibt, sie nicht das Filter passiert. Gibt man sie jedoch zu länger im Autoklav erhitzter Bouillon, so geht die Farbe durch das Filter durch. Versuche mit einer Bouillon aus LIEBIGs Fleischextrakt ergaben, daß bei ihrer Verwendung die Farbstoffe ebenfalls die Filter nicht passierten. Es zeigt sich, daß diese Unterschiede auf verschiedenem Fettgehalt beruhen. Wenn das Fett aus der Bouillon durch die Sterilisation im Autoklav zu einem Teil verseift wird, so wird es dadurch zu einem Netzmittel, das das Durchtreten von Farbstoffen und Bakterien durch Filter ermöglicht. Fleischextrakte, die bei einer Temperatur unter 100° hergestellt worden waren, führten weder mit Farbe noch mit Bakterien zu positiven Filtrationsversuchen. Chemische Untersuchungen zweier in ihren Filtrationsergebnissen verschiedener Bouillonarten ergaben 0,045 bzw. 0,024% Fettsäuregehalt. Es ist zu vermuten, daß KENDALL bei seinen Experimenten über die Filtrierbarkeit von Typhusbakterien ebenfalls Netzmittel in seinem Kulturmedium hatte. Bei der Filtration von Virusarten durch Gradocolmembranen zum Zweck der Größenbestimmung ist es unbedingt erforderlich, die Adsorption des Filters weitgehend auszuschalten, um auf diese Weise die reine Siebwirkung des Filters zur Geltung kommen zu lassen. GALLOWAY und ELFORD fanden z. B., daß das Virus der Maul- und Klauenseuche in Phosphatpuffer aufgeschwemmt durch Membranen von 60 m μ mittlerer Porenweite zurückgehalten wird, während es in einem Medium, das HARTLEYs Brühe enthält, Membranen von 60 m μ ohne Veränderung des Titers passiert und selbst durch Membranen von 25 m μ noch nicht völlig zurückgehalten wird.

HETTCHÉ konnte bei der Ausarbeitung eines sehr eleganten Verfahrens zur Bestimmung des Keimgehalts der Luft mittels grober Jenaer Glasfilter zeigen, daß bei Verwendung von Igepon als Zusatz zur Spülflüssigkeit die Zahl der vom Glas abgespülten Bakterien wesentlich höher als ohne diesen Zusatz ist, d. h. mit anderen Worten die Adsorption der Keime an das Glas wird durch die Verwendung des oberflächenaktiven Netzmittels herabgesetzt. Den Wirkungsmechanismus der Netzmittel muß man sich so vorstellen, daß sich eine isolierende Schicht auf dem Filtermedium bildet, so daß die Farbstoffteilchen bzw. die Bakterien nicht mehr adsorbiert werden können. KRAMER beschreibt einen Modellversuch, wie man sich sehr einfach von der Ausbildung derartiger isolierender Schichten überzeugen kann. Stellt man einen Glasstab in eine Lösung von Nachtblau in destilliertem Wasser, so zeigt sich am nächsten Tage,

daß das Glas einen blauen Überzug besitzt, der nicht einfach mit Wasser abgewaschen werden kann. Stellt man dagegen einen Glasstab in eine Farblösung, die Ricinusölseife im Verhältnis 1:2000 enthält, dann zeigt der Glasstab am nächsten Tag nach Abspülen mit Wasser keine Färbung. Wenn hier, wie in einer Reihe von Arbeiten gleichen Inhalts, im wesentlichen elektrische Ladungen zur Erklärung der Adsorptionserscheinungen herangezogen werden, wobei der stets angeführte Vergleich der Adsorption negativ geladener Bakterien an negativ geladenen Filtermedien mit der Adsorption positiv geladener Farbstoffe doch sicher nicht parallel zu setzen ist, so muß demgegenüber die Frage erhoben werden, ob nicht in viel stärkerem Maße, als dies bisher angenommen wird, mehr mechanische Faktoren eine Rolle spielen. Die Wirkung von Netzmitteln, die sich an Grenzflächen anreichern, und deren Einfluß in Filtrationsversuchen unbestreitbar ist, läßt sich vielleicht auch mit als die eines Gleitmittels erklären, welches das Haften der ja auch von ihm umhüllten Bakterien verhindert. Es ist selbstverständlich, daß eine derartige Veränderung der Adsorptionskraft oder des Haltevermögens eines Filters um so unangenehmer ist, je mehr die Eigenschaft des Filters steril zu filtrieren von seiner Adsorptionsfähigkeit abhängt. Man wird also durch Netzmittelzusatz besonders leicht relativ weite Filter für Bakterien durchgängig machen können. FROBISHER, der große Serienversuche mit BERKEFELD-Filtern durchführte, um die Möglichkeit des Entstehens filtrierbarer Bakterienformen unter Einfluß von Bakteriophagen festzustellen, findet, daß mit der Häufigkeit der Benutzung seiner Filter auch die Unsterilität der Filtrate zunimmt, auch dann, wenn er unter anderem, was sich als eine weitere zusätzliche Filtratinfektionsmöglichkeit herausstellte, die öfter gebrauchten Gummistopfen durch neue ersetzte. BRONFENBRENNER und MUCKENFUSS haben ebenfalls gezeigt, daß der häufige Gebrauch eines Filters seine Adsorptionsfähigkeit verändern kann. Es läßt sich dies mit einer Anhäufung kolloider Bestandteile aus den Kulturmedien bzw. den Suspensionsflüssigkeiten erklären, die zur Ausbildung einer isolierenden Schicht auf dem Filtermedium führen. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die Filterkerzen nur mittels Durchspülen mit Wasser gereinigt werden können. Selbstverständlich wird dadurch nur ein geringer Teil adsorptiv gebundener Substanzen aus einem Filter herausgewaschen. Es ist also besonders auch im Hinblick auf Adsorptionsversuche dringend erforderlich, das Filter durch eine chemische Behandlung, z. B. die Schwefelsäurebehandlung bei den Ganzglasfiltern, auf die Anfangsadsorptionsfähigkeit wieder zurückzuführen. Wie bei der Besprechung der Reinigungsmöglichkeit der Ganzglasbakterienfilter angegeben wurde, führt der Angriff der konzentrierten Schwefelsäure auf das Glas zur Ausbildung einer das darunterliegende unveränderte Glas schützenden Gelschicht. Die adsorptiven Eigenschaften dieser Gelschicht sind es, die die Adsorptionsfähigkeit der Ganzglasbakterienfilter bedingen. Bei vergleichenden Adsorptionsversuchen wird man also zweckmäßig das Ganzglasbakterienfilter zunächst gründlich mit konz. Schwefelsäure behandeln, um diese Gelschicht zu erzeugen. Jede weitere Filterreinigung mit heißer konz. Schwefelsäure, die alle organischen Kolloide zerstört, führt dann wieder zu einer völligen Wiederherstellung der normalen Adsorptionsfähigkeit. So können also, wenn innerhalb eines Versuches auch die Adsorptionsfähigkeit verändert wird, nach Reinigung doch Parallelversuche mit gleichen Ausgangsbedingungen durchgeführt werden.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die Veränderung der Adsorptionsfähigkeit insbesondere dann von unangenehmen Folgen für die Filtratsterilität sein kann, wenn die Filterporenweite relativ groß ist. FROBISHER gibt an, daß er seine BERKEFELD-Filter mit dem Blasendruckverfahren geprüft hat, und zwar wurden Filter, die bei einem Luftdruck von 7 Pfund dicht waren, als sterilfiltrierend betrachtet. Rechnet man die Druckangaben von 7 Pfund (auf einen Quadratzoll) um, so erhält man einen Blasendruckwert von etwa 0,5 Atmosphären. Dieser Wert liegt also unter dem als Grenzwert für die BERKEFELD-Kerze V angegebenen Blasendruckwert von 0,6 Atmosphären. Das Unsterilwerden der Filtrate im Laufe öfterer Verwendung der Kerzen — auch wenn diese anfangs steril filtrieren — ist also leicht erklärlich.

Es ist vorauszusehen, daß die Fähigkeit eines Filters steril zu filtrieren auch weitest gehend von der Bakterienart abhängt, die im Filtrans vorhanden ist. Große Keime werden leichter zurückgehalten werden als kleine Keime. Aus diesem Grunde wählt man zur bakteriologischen Prüfung von Filtern im allgemeinen möglichst kleine Testkeime, die einerseits nicht als Luftinfektion in Frage kommen, andererseits sich leicht im Filtrat nachweisen lassen. Wohl als einer der günstigsten Prüfkeime muß das *Bact. prodigiosum* angesehen werden, da es sowohl hinreichend klein ist, kaum als Luftinfektion in Frage kommt, und leicht durch seine Farbstoffbildung nachzuweisen ist. Es sei an dieser Stelle auf eine Erscheinung hingewiesen, die FROLA bei der Filtration von *B. prodigiosum* durch Kollodiummembranen beschrieben hat. Infolge der Filtration verliert das Bacterium für kurze Zeit seine Eigenschaft der Farbstoffbildung. Auch in eigenen Versuchen bei der Filtration durch grobe Ganzglasbakterienfilter zeigte sich Ähnliches. In den zuerst makroskopisch klaren Filtraten trat die Farbstoffbildung im Verlaufe der Bakterienvermehrung in den Filtraten der Filter mit den weitesten Poren viel früher ein. In Filtraten von Filtern, die in ihrer Porenweite sich schon den Sterilfiltern annäherten, trat die Farbstoffbildung auch in der stark getrübbten Kultur erst später ein. Vor der Annahme eines zeitweiligen Verlustes der Farbstoffbildung ist wohl eher zu vermuten, daß besonders kleine und nicht vollwertige Keime das Filter ganz vereinzelt passierten, so daß erst im Verlaufe der späteren Entwicklung wieder normale farbstoffbildende Linien auftreten. Es geht daraus hervor, daß man zum Nachweis des Vorliegens von *B. prodigiosum* durch Farbstoffbildung die Filtrate längere Zeit bei Zimmertemperatur beobachten und eventuell mit dem bewachsenen Filtrat Agarplatten beimpfen muß. Eine Sonderstellung nehmen außerdem die kleinsten Wasserspirillen und Spirochäten ein. Sie haben jedoch den Nachteil, daß sie nicht leicht im Filtrat nachzuweisen sind, da sie erst nach einer länger dauernden Vermehrungszeit im Filtrat durch Trübung in Erscheinung treten. Es scheint auch, daß ihre Dauerzüchtung gewisse Schwierigkeiten bereitet. Mit *Spirillum parvum* als einem Keim, der in fast allen Arbeiten als besonders leicht filtrierbar beschrieben ist und für den nach Angabe in Filterprospekten die als Bakterienfilter abgegebenen Filterarten nicht dicht zu sein brauchen, wurden eigene Versuche mit Jenaer Ganzglasbakterienfiltern unternommen (5). *Spirillum parvum* wurde von ESMARCH im Verlauf ausgedehnter Filtrationsversuche gefunden. Er hatte es sich zum Ziel gesetzt, kleinste saprophytische Organismen ähnlich den Vira zu finden. Bei der Filtration von 35—40 verschiedenen Ausgangsflüssigkeiten von Teich-

und Grabenwässern, Bodenaufschwemmungen, faulendem organischem Material usw. erhielt er durch BERKEFELD-Filter nur in einem einzigen Fall einen kleinsten Keim, den er als *Spirillum parvum* bezeichnete. Demgegenüber erhielt SEIFFERT bei seinen Versuchen zum Nachweis filtrierbarer Mikroorganismen in der freien Natur bei Filtrationen durch Membranfilter zahlreiche feinste Bakterien und Spirillen, neben den ihn besonders interessierenden Organismen. Hieraus geht deutlich die Überlegenheit der Membranfilter als Siebfilter gegenüber den BERKEFELD-Filtern als Adsorptionsfiltern hervor. Die eigenen Versuche mit *Spirillum parvum*, das uns freundlicherweise vom Hygienischen Institut Göttingen, an dem ESMARCH seine Untersuchungen seinerzeit durchführte, überlassen worden war, ergaben, daß die Ganzglasbakterienfilter von $1,7\ \mu$ Porenweite abwärts sich in jedem Fall als undurchlässig auch gegenüber dichten Suspensionen des genannten Prüfkeimes verhielten. Es muß dabei aber darauf aufmerksam gemacht werden, daß der Stamm, vielleicht durch die dauernde Züchtung auf nährstoffreichen Medien, rascher wuchs, als sonst in älteren Filtrationsarbeiten angegeben wird. Wie mikroskopische Untersuchungen zeigten, waren auch in Kulturen in 0,2%igem Peptonwasser neben kleinen reichlich große Einzelorganismen vorhanden.

Versucht man Filterporenweite und Keimgröße in Beziehung miteinander zu setzen, so ergibt sich bei der wohl als der leichtesten Aufgabe angesehenen Bestimmung der Keimgröße, daß neben den im Mikroskop als Normalform erscheinenden Bakterien auch eine ganze Reihe von Einzelkeimen vorhanden sind, deren Größe weit unter der Norm liegt. SCHMIDT-KEHL hat sich mit der Frage beschäftigt, inwieweit diese kleinsten Formen in Filtrationsversuchen eine Rolle spielen können. Die Filtrationsversuche wurden mit *Bact. coli* vorgenommen. Die Betrachtung von Coliaufschwemmungen im hängenden Tropfen und im gefärbten Präparat zeigte, daß außer Formen von $2\text{--}4\ \mu$ auch beträchtlich kleinere vorkommen, bis zu solchen, die an der Grenze der Sichtbarkeit ($0,2\ \mu$ und darunter) und der Meßbarkeit ($0,4\ \mu$ und darunter) liegen. Die Gewinnung dieser kleinsten Form für Filtrationsversuche war nun sehr schwer. Reine Linien, die von besonders kleinen Zellen, die durch Mikromanipulation gewonnen wurden, abstammten, zeigten aber die gleiche Variationsbreite in der Keimgröße. Um mechanisch eine Trennung der kleinen von den großen Formen vorzunehmen, wurde versucht, die letzteren durch Zentrifugieren abzuschleudern. Es zeigte sich jedoch, daß dann, wenn man von normalen Bakterienaufschwemmungen ausgeht, zwar kleine Formen im Rückstand gefunden werden, aber die Keimzahl sehr gering geworden ist. Filtrationsversuche mit derartigen relativ dünnen Aufschwemmungen feinsten Einzelkeime, deren Größe nach dem Ergebnis des Zentrifugierversuches auf etwa $0,3\ \mu$ berechnet wurde, ergaben durch BERKEFELD-Filter von $2,9$, $3,5$, $3,5$ und $3,9\ \mu$ maximaler Porenweite (nach dem Blasendruckverfahren bestimmt) sterile Filtrate. Filtrationsversuche mit dichteren Bakterienkulturen in Bouillon ergaben bei einer Filtration durch BERKEFELD-Filter mit den größten Porenweiten von 7 bzw. $5\ \mu$ im Filtrat vereinzelte Keime von etwa $0,5\ \mu$ Länge. Zentrifugierversuche mit derartigen Filtraten dichter Bakterienaufschwemmungen durch weite BERKEFELD-Kerzen ergaben nur eine geringe Verminderung der Keimzahl durch zweistündiges Ausschleudern bei 2500 Umdrehungen. Die geringe Abnahme läßt das Vorhandensein sehr kleiner Teilchen vermuten. Es wurde aus den Versuchsdaten eine Keimgröße

von $0,13 \mu$ mittleren Durchmessers errechnet. Diese kleinsten Keime können nun auch enge BERKEFELD-Filter passieren. In Paralleluntersuchungen wurde z. B. festgestellt, daß $0,3 \mu$ große Colikeime BERKEFELD-Filter von $3,2 \mu$, desgleichen Keime von $0,19$ und $0,22 \mu$ BERKEFELD-Filter von $2,6$ und $2,5 \mu$ passierten. Die im Filtrat dieser filtrierbaren Colikeime wachsenden Bakterien zeigten gutes Wachstum und wuchsen alsbald auch größer aus. Interessant ist, daß die Trübung der Filtrate durch Bakterien, die von den wenigen durchtretenden Keimen abstammten, bei den im ganzen 32 positiven Versuchen verschieden spät nachweisbar waren.

| Anzahl der Tage | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 |
|------------------|---|----|---|---|---|---|
| Anzahl der Fälle | 7 | 14 | 2 | 5 | 2 | 2 |

Irgendwelche Veränderungen in den chemischen Leistungen der filtrierten Bakterien waren nicht festzustellen. Im Anschluß an diese Versuche gelang es dann auch in sehr dichten Aufschwemmungen von *Bact. coli* filtrierbare Formen (20 dichtbewachsene PETRI-Schalen mit 450 ccm Bouillon abgeschwemmt) durch zweimaliges Zentrifugieren im darauffolgenden Filtrationsversuch direkt durch BERKEFELD-Filter mit Porenweiten zwischen $4,5$ und $2,7 \mu$ hindurchzubekommen. Dabei betrug der Filtrationsdruck nur 200 mm, die Filtrationsdauer 5 Minuten.

Daß bei Filtrationsversuchen mit allen Keimen einer Bakterienkultur die von SCHMIDT-KEHL nachgewiesenen feinsten Einzelformen wohl praktisch kaum eine Rolle spielen, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß sie im Verhältnis zur Gesamtmenge in kleiner Zahl vorhanden sind. Auf der Filteroberfläche bildet sich sofort nach Beginn der Filtration ein immer stärker werdender Filterkuchen aus Bakterien, der seinerseits eine ganz ausgesprochene Filterwirkung besitzt. Er hält auch kleinste Einzelorganismen sicher zurück. Die ganz vereinzelt kleinsten Elemente, die vor der Bildung eines Filterkuchens in die eine oder andere Pore hineingeraten sind, werden in dem Porensystem adsorbiert und festgehalten.

Will man die Faktoren kennenlernen, die für das Sterilfiltrieren einer Filterart maßgebend sind, dann stehen praktisch nur die Filter zu einer experimentellen Prüfung zur Verfügung, die gerade an der Grenze der Durchlässigkeit liegen, bei denen also durch Änderung der Versuchsbedingungen tatsächlich wechselweise Sterilität und Unsterilität der Filtrate erhalten werden kann. — Bei wirklichen Bakterienfiltern, die diesen Namen auch verdienen, müssen alle Filtrationen unter jeden, auch den ungünstigsten Bedingungen, Sterilfiltrate ergeben. Aus Versuchen mit diesen Filtern lassen sich aber dann keine Erkenntnisse über die die Sterilität bedingenden Faktoren gewinnen.

Ordnet man Bakterienfilter nach ihrer maximalen Porenweite zu Filterserien, so wird man vor allen Dingen die Filter, die an der Grenze zwischen den sicher steril filtrierenden und den unsteril filtrierenden stehen, für derartige Versuche verwenden. Die erhaltenen Resultate treffen selbstverständlich streng genommen nur für diese Filtergruppe zu, und es ist besonders bei der folgenden Betrachtung von Filtrations- und Durchwachsversuchen mit Ganzglasbakterienfiltern der Gruppe G festzustellen, daß diese Filter ja an sich nicht zur Sterilfiltration Verwendung finden sollen. Andererseits aber lassen sich die experimentellen Ergebnisse unter Berücksichtigung der Besonderheiten dieser Filter-

Tabelle 14. Ergebnisse von Filtrationsversuchen mit Aufschwemmungen von *B. prodigiosum* in 0,85% Kochsalzlösung verschiedener Keimzahl.
D. Durchlaufzeit; S. Sterilitätsprüfungsergebnis.

| Versuch | Keimzahl | Filternummern und maximale Porenweite | | | | | | | | | | | |
|---------|------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|----|--|
| | | 407 | 426 | 941 | 901 | 1033 | 1010 | 962 | 1274 | 1355 | D. | S. | |
| Nr. | je ccm | 3,44 μ | 3,07 μ | 2,83 μ | 2,64 μ | 2,49 μ | 2,27 μ | 2,14 μ | 1,89 μ | 1,69 μ | D. | S. | |
| 101 | 2150000000 | 120' | 120' | 120' | 120' | 120' | 120' | 120' | 120' | 120' | 120' | — | |
| 103 | 1510000000 | 120' | 120' | 120' | 120' | 120' | 120' | 120' | 120' | 120' | 120' | — | |
| 94 | 4430000000 | 3'27'' | 4'05'' | 5'36'' | 9'43'' | 7'10'' | 5'48'' | 5'47'' | 21'40'' | 18'38'' | — | — | |
| 102 | 4080000000 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| 95 | 1080000000 | 1'45'' | 2'55'' | 2'46'' | 3'55'' | 3'10'' | 3'05'' | 2'35'' | 6'10'' | 5'50'' | — | — | |
| 96 | 4400000000 | 1'42'' | 2'38'' | 2'30'' | 3'28'' | 2'45'' | 2'21'' | 2'15'' | 3'57'' | 4'23'' | — | — | |
| 97 | 4400000000 | 1'39'' | 2'23'' | 2'25'' | 3'25'' | 2'38'' | 2'22'' | 2'07'' | 3'40'' | 4' | — | — | |
| 98 | 389000 | 1'39'' | 2'23'' | 2'32'' | 3'09'' | 2'33'' | 2'43'' | 2'10'' | 3'04'' | 3'53'' | — | — | |
| 99 | 38900 | 1'38'' | 2'25'' | 2'23'' | 3'12'' | 2'36'' | 2'47'' | 2'09'' | 3'05'' | 3'57'' | — | — | |
| 100 | 7700 | 1'45'' | 2'45'' | 2'34'' | 3'12'' | 2'40'' | 2'44'' | 2'20'' | 3'45'' | 4'20'' | — | — | |

porenweite darstellt, ist in verschiedener Hinsicht bemerkenswert und in seinen Ergebnissen nicht ohne weiteres zu erwarten.

Wie aus der Größenangabe der maximalen Porenweite der benutzten Filter hervorgeht, handelt es sich mit Ausnahme des letzten Filters von 1,69 μ maximaler Porenweite um Filter der Gruppe G. Die Versuche sind in der Tabelle nach der Dichte der Bakterienaufschwemmungen geordnet. Es wurden stets 50 ccm Aufschwemmung beim Vakuum der Wasserstrahlpumpe filtriert, die Filtrationszeit ist eingetragen. Es sei besonders bemerkt, daß alle Versuche mit der gleichen Filterserie vorgenommen wurden, wobei die Filter zwischen den einzelnen Filtrationen nach Vorschrift mit heißer konzentrierter Schwefelsäure gereinigt wurden. Bei Versuch 101 und 103, bei denen Aufschwemmungen von 1 1/2 und 2 Milliarden Keimen Verwendung fanden und dementsprechend die Filtrationsgeschwindigkeit sehr gering war, wurde die Filtration auf 2 Stunden ausgedehnt. Es ist aus der Tabelle 10 zunächst zu ersehen, daß mit steigender Keimzahl immer mehr der groben Bakterienfilter unsteril filtrieren. Während bei einer Keimzahl von 7700 Keimen nur das größte Filter Bakterien durchtreten läßt, bei 38900 Keimen ein grobes Filter von 2,83 μ unsteril filtriert, nimmt von 389000 Keimen im Kubikzentimeter an die Zahl der unsteril filtrierenden Filter zu, bis bei einer Keimzahl von 108 Millionen Keimen im

Kubikzentimeter nur das Filter mit 1,89 μ , das zwar in die Gruppe der groben Bakterienfilter seiner maximalen Porenweite nach fällt, aber in allen Versuchen steril filtrierte, und selbstverständlich das Filter von 1,69 μ maximaler Porenweite steriles Filtrat gaben. Steigert man dann die Keimzahl im Filtrans weiter, dann filtrieren eine Anzahl von Filtern wieder steril. Es ist dabei bemerkenswert, daß das Filter mit 2,14 μ maximaler Porenweite an sich etwas aus dem Rahmen

fällt, weil es trotz seiner relativ niedrigen Porenweite doch unsteril filtriert. In den Versuchen 101 und 103 nimmt dann die Zahl der unsteril filtrierenden Filter wieder zu. Diese beiden Versuche 101 und 103 sollen zunächst unberücksichtigt bleiben. Die Filtrationszeit ist in diesen beiden Versuchen 120 Minuten, wobei fast jedesmal noch ein mehr oder minder großer Rest der 50 ccm Filtrans übrigblieb. Diese beiden Versuche müssen im Zusammenhang mit dem Phänomen des Durchwachsens von Bakterienfiltern besprochen werden. Wie läßt sich aber demgegenüber Versuch 94 und 102 erklären, in denen mit zunehmender Keimzahl Filter steril filtrieren, während die gleichen Filter mit niedrigerer Keimzahl unsterile Filtrate ergaben? Es liegt also ohne Zweifel für die groben Ganzglasbakterienfilter bei einer gewissen Keimzahl, die etwa zwischen 100 und 400 Millionen Keimen liegt (wenn die Erfahrungen auch anderer Versuchsserien hier verwertet werden sollen) ein Maximum der Unsterilität, während bei höheren und niedrigeren Keimzahlen die Filter zum Teil steril filtrieren. Zur Deutung dieser erstaunlichen Erscheinung muß ein Beispiel, das PICKARD angeführt hat, herangezogen werden. Ein Drahtzaun, der einzelnen Schneeflocken ohne weiteres gestattet hindurchzufliegen, hält dann, wenn die Schneeflocken in größerer Zahl gegen den Zaun fliegen, durch Bildung einer Schneedecke die Schneeflocken völlig zurück. Etwas Ähnliches muß auch für die beschriebenen Versuche angenommen werden. Bei dünnen Keimaufschwemmungen bleibt schon ein großer Teil der Keime auf der Filterplatte liegen. Nur ein geringer Bruchteil der Keime tritt in die Filterporen ein und wird dort an den Wänden und an Knickstellen adsorbiert. Bei steigendem Keimgehalt der Aufschwemmung werden immer mehr Keime auch in die Filterporen hineingelangen, so daß die Wände der Hohlräume allmählich mit Bakterien abgesättigt werden. Je weiter also die Poren sind, um so eher werden mit steigendem Keimgehalt Keime Gelegenheit finden, in das Filtrat zu gelangen. Bei einem bestimmten Keimgehalt wird ein Maximum an unsterilen Filtraten bei der Filtration durch grobe Bakterienfilter auftreten. Steigert man nun den Keimgehalt noch weiter, dann geraten so viele Keime auf einmal in die Poren hinein, daß eine Verstopfung eintritt. Es bildet sich ein Bakterienpfropf aus miteinander verkeilten Einzelorganismen (also ein „Filterkuchen“ innerhalb der Pore selbst), der wenigstens für eine gewisse Zeit das Nachdringen von Bakterien aus dem Filtrans verhindert; dies um so mehr, als sich auch sehr rasch auf der Filterplatte ein relativ dichter Filterkuchen bildet. Selbstverständlich werden trotz der Verstopfung der Filterporen immer einzelne Keime wieder abgerissen werden und weiter in das Innere des Filters verschleppt. Solange dies aber nur einzelne Keime sind, können sie abgefangen werden. In den in Tabelle 14 dargestellten Versuchen waren mit Ausnahme der beiden ersten die Filtrationszeiten sehr gering, sie lagen in allen Einzelversuchen unter 10 Minuten, meistens sogar unter 5 Minuten. Verlängert man die Filtrationszeit (durch Weiterfiltration), so werden zunächst die Porenwände mit Keimen abgesättigt, bis diese dann ungehindert in das Filtrat gelangen können.

Auch die viel geübte Methode der Beigabe von Kontrollkeimen zum Filtrans, um die Dichte des zur Verwendung kommenden Filters zu prüfen, erscheint nach dem oben Angeführten nicht unbedingt sicher. Einmal können je nach Porenweite, Adsorptionskraft, kurz je nach den Filtrationsbedingungen, durch Blockierung der Filterwände Keime, die ohne Zusatz der Kontrollbakterien

zurückgehalten worden wären, passieren, andererseits können durch ein Verstopfen der Filterporen Keime, die an sich ohne Zusatz der Kontrollkeime passiert hätten, zurückgehalten werden.

Besonders bei Versuchen mit groben Bakterienfiltern, die über längere Zeit ausgedehnt werden, kann mit dem Auftreten einer neuen bisher nicht besprochenen Erscheinung, nämlich dem Durchwachsen der Filter gerechnet werden.

Das Durchwachsen der Bakterienfilter.

Es hat sich schon relativ früh gezeigt, daß Bakterienfilter, die an und für sich ein sicher steriles Filtrat ergeben, dann, wenn sie längere Zeit mit bakterienhaltigen Flüssigkeiten in Berührung blieben, Keime durchtreten lassen. Nach Reinigung und Sterilisation filtrieren diese Filter dann wieder steril. Das dieser Erscheinung zugrunde liegende Phänomen des Durchwachsens wurde von TIRABOSCHI unter Berücksichtigung vorhandener Arbeiten, insbesondere der Arbeit von SCHÖFER, der wohl als erster das Durchwachsen bakterien-dichter Filter schilderte, untersucht und näher dargestellt. Trotzdem sind bis heute noch nicht alle Fragen geklärt. Das dürfte, auch wenn man die Arbeiten der letzten Zeit auf diesem Gebiet überblickt, im wesentlichen darauf zurückzuführen sein, daß nicht unter gleichen Ausgangsbedingungen gearbeitet wurde. So werden z. B. Versuche mit verschiedenen Bakterienfiltern untereinander verglichen, ohne daß auch nur eine annäherungsweise Gleichheit zwischen den verschiedenen Filtern, was die Filterporenweite betrifft, nachgeprüft worden wäre. In einer Arbeit wird z. B. nur angegeben, daß die Versuche mit BERKEFELD-N-Kerzen vorgenommen wurden, ohne daß auch nur angegeben ist, welcher Versuch im einzelnen mit welcher Kerze gemacht wurde. Jeder Durchwachsversuch mit Filtern, die zwischen den einzelnen Versuchen nicht völlig gereinigt wurden, erhält dadurch neue unbekannte Größen. Es steht fest, daß Filtrationen und Durchwachsversuche z. B. durch BERKEFELD-Filter in ihrem Ergebnis weitgehend von der Vorbenutzung der Filter abhängig sind, insofern, als Nährbodenkolloide und Nährstoffe in den Kerzen adsorbiert blieben, so daß z. B. in Durchwachsversuchen mit Kochsalzaufschwemmungen die Wirkung von adsorbierten Nährbodenschichten am Filter das Resultat beeinflusst. Ohne Zweifel liegen bei der mit Durchwachsen von Bakterienfiltern im allgemeinen bezeichneten Erscheinung zwei verschiedene, wenn auch sich gegenseitig beeinflussende Dinge vor:

1. Das Durchwachsen infolge Vermehrung der Keime im Inneren des Filtermediums.

2. Durchwanderung beweglicher Organismen.

Insbesondere die Filtrierbarkeit von Spirillen und Spirochäten mit ihrer besonders starken Beweglichkeit dürfte auf ein Durchwandern des Filtermediums unter dem begünstigenden Einfluß des Flüssigkeitstransports im Filter zurückzuführen sein. Die starke Beweglichkeit dieser Organismen wird ihr Festhaften am Filtermedium eher verhindern, als dies bei Bakterien mit langen Geißelbüscheln der Fall sein dürfte, die in engen Porensystemen direkt zu einem Hemmnis für das Passieren des Filters werden können.

Bei allen Durchwachsversuchen muß scharf unterschieden werden zwischen einem Durchwachsen, das tatsächlich unter Fehlen jeden hydrostatischen Druckunterschieds vonstatten geht, und einem Durchwachsen, das durch

gewisse, wenn auch sehr geringe Druckunterschiede begünstigt wird. Dies ist z. B. dann möglich, wenn man mit beimpfter Bouillon gefüllte Filterkerzen in Gefäße stellt, die nur eine niedrige Bouillonschicht oder gar keine enthalten. In diesem Falle treten unbedingt die Flüssigkeitsströmungen durch die Kerze beeinflussend auf das Durchwachsen hinzu. Schon insofern, als dadurch neue Nährstoffe herangebracht werden, können Stoffwechselprodukte abgeführt werden. Es kommt auch sehr darauf an, ob man die Filter trocken oder vorher mit Flüssigkeit getränkt zum Versuch verwendet, ob man z. B. die beimpfte Bouillon in die trockene Kerze einfüllt, so daß sofort Keime in das Filtermedium eingesaugt werden, oder ob man sogar zu Beginn des Versuchs etwas Filtrat durch Ansaugen gewinnt. In vielen Fällen wird so vorgegangen, daß zum Nachweis des Durchwachsens in bestimmten Zeitabständen geringe Filtratmengen durch Ansaugen gewonnen und fraktioniert bebrütet werden. Es muß in diesem Falle damit gerechnet werden, daß bei jedem Druckstoß die Keime tiefer und weiter in die Filterplatte und durch sie hindurch in das Filtrat gerissen werden. Derartige Versuche sollte man an sich nicht mehr als Durchwachsversuche bezeichnen, es sind vielmehr Filtrationsversuche unter ungünstigsten Bedingungen für das Filter. Überblickt man diese Reihe von Variablen in der Durchführung derartiger Durchwachsversuche, so ist wohl erklärlich, daß bisher noch nicht alle Fragen eine Lösung mit allgemeiner Anerkennung fanden. Es dürfte wohl feststehen, daß es sich nach den in der Literatur angegebenen Versuchen bei dem „Durchwachsen“ im wesentlichen um ein Durchtreten von Keimen infolge ihrer Vermehrung handelt. Es tritt bei Temperatur- und Nährstoffoptimum geprüfter Keime am ehesten ein. Welche Rolle dabei aber im einzelnen die Beweglichkeit der Keime, die Porenweite der Filter, der eventuell vorhandene minimale Filtrationsdruck bzw. die Druckstöße einerseits, und die Adsorptionskraft, die Ausbildung von isolierenden Schichten auf dem Filtermedium und die spezifische Haftfähigkeit der Keime andererseits spielen, wird nur schwer auseinander zu halten sein. Neuerdings haben unter anderen PERINI und HENNYEY bei Untersuchungen über die Brauchbarkeit von Bakterienfiltern sich auch mit dem Problem des Durchwachsens auseinandergesetzt, wobei PERINI von der verschiedenen Porenweite der einzelnen Bakterienfilterarten und ihrer Brauchbarkeit für Dauerfiltrationen, HENNYEY von Filtrationsversuchen zum Nachweis filtrierbarer Bakterienformen ausging. Die beiden Tabellen 15 und 16 aus der Arbeit von PERINI und aus der Arbeit von HENNYEY zeigen deren Ergebnisse. Bei den Durchwachsversuchen von PERINI mit *Bact. coli* bei 37° mit Bouillon als Nährsubstrat zeigt sich ein erstaunliches Parallelgehen von vermutbarer Porenweite der Filter und Durchwachszeit in Tagen. Es wird festgestellt, daß das Durchwachsen rascher bei 37° als bei Zimmertemperatur und rascher mit Bouillon als mit physiologischer Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser erfolgt. Über den Einfluß des Filtrationsdruckes wird ohne nähere Angaben der Versuchsbedingungen berichtet:

„Da man befürchtet, daß der bei der Filtration gebrauchte Druck irgendwelchen Einfluß auf den Keimübergang ausgeübt hätte, sind Untersuchungen bei einer und zwei Atmosphären angestellt worden. Die Ergebnisse haben erwiesen, daß der Druck keinen Einfluß auf den Verlauf der Erscheinung ausübt.“

Bei den Versuchen von HENNYEY wurde so verfahren, daß die Bakterien-suspensionen in den Filterkerzen ohne anfängliches Ansaugen bei 37°, 1/2, 1,

1 $\frac{1}{2}$, 2, 24 und 48 Stunden lang standen (die auf Schrägagar gezogenen Bakterien wurden mit Kochsalzlösung abgeschwemmt und in diesem Medium auf Durchwachsen untersucht) und dann bei 0,6 Atmosphäre Druckdifferenz filtriert wurden. Die Versuche wurden mit BERKEFELD-Kerzen N ausgeführt. Leider

Tabelle 15.

| Filtertypus | Nach | | | | | | |
|-----------------------------|------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 24 Stunden | 2 Tagen | 3 Tagen | 4 Tagen | 5 Tagen | 6 Tagen | 7 Tagen |
| BERKEFELD | — | + | | | | | |
| LETE 1 | — | + | | | | | |
| „ 2 | + | + | | | | | |
| „ 3 | — | + | | | | | |
| Soc. Cer. Berg. 1 | + | + | | | | | |
| „ „ „ 2 | + | + | | | | | |
| „ „ „ 3 | — | — | + | | | | |
| CHAMBERLAND L. 3a | — | — | + | | | | |
| „ L. 3b | — | — | + | | | | |
| „ L. 3c | — | — | — | + | | | |
| „ L. 5a | — | — | — | + | — | + | |
| „ L. 5b | — | — | — | + | + | — | |
| „ L. 5c | — | — | — | — | + | — | |
| „ L. 7a | — | — | — | — | — | — | + |
| „ L. 7b | — | — | — | — | — | + | — |
| „ L. 7c | — | — | — | — | — | — | + |

ist nicht mitgeteilt, ob die Kerzen vorher auf ihre maximale Porenweite geprüft bzw. welche Versuche mit der gleichen Kerze vorgenommen wurden. Es ist dabei doch erstaunlich, daß im Brutschrank bei 37° Typhus, Paratyphus

Tabelle 16.

| Bakterien | Zur Züchtung verwendete Nährböden | | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|------------|-------------------|------------------------|
| | Schrägagar | Bouillon | KENDALL-Nährboden | WILSON-BLAIR-Nährboden |
| | 24 Stunden | 24 Stunden | 48 Stunden | 48 Stunden |
| Durchdrängungszeit in Stunden | | | | |
| Ty | 1 | 1 | 2 | 2 |
| Pty A | 1 | 1 | 2 | 2 |
| Pty B | 1 | 1 | 2 | 2 |
| Coli | 48 | 36 | — | — |
| Proteus | 1 | 1 | — | — |
| Staphylococcus | nach 48 | nach 48 | — | — |
| Cholera | 48 | 36 | — | — |
| Erysipelatos suis | 36 | 24 | — | — |

A, B sowie Proteus schon nach 1 Stunde (selbst aus der Kochsalzabschwemmung) durch BERKEFELD-Filter N hindurchgingen.

Von Versuchen mit Ganzglasbakterienfiltern seien nur die Ergebnisse einer Filtrationsserie mitgeteilt, die in Tabelle 17 dargestellt sind. Um die in der Literatur viel beschriebene Versuchsordnung unter Anwendung der Verbindung von Durchwachsen und Ansaugen nach verschiedenen Zeitabschnitten vergleichend nachzuprüfen, wurde so vorgegangen, daß in stets die gleiche Serie von Bakterienfiltern der Gruppe G, M und F Abschwemmungen von Bact. proteus in Kochsalzlösung und Bouillon gegeben wurden. Nach erstmaligem Ansaugen blieben die Filter bei Zimmertemperatur bzw. im Brutschrank stehen. Nach 1, 2, 3, 5, 7, 10 und 24 Stunden wurde durch kurzes Ansaugen beim Vakuum der Wasserstrahlpumpe je etwa 1 ccm Filtrat gewonnen und auf Sterilität geprüft. Wenn auch die Keimzahlen in den einzelnen Versuchen differierten, so ist doch das Bild der Versuchs-

ergebnisse relativ einheitlich. Bei den Versuchen mit 0,85%iger Kochsalzlösung als Aufschwemmflüssigkeit sind in dem Versuch bei 37° mit 1,89 μ maximaler Porenweite die Keime schon nach 3 Stunden, statt wie bei Zimmertemperatur nach 5 Stunden durchgetreten, bei dem Filter mit 1,54 μ maximaler Porenweite bei 37° schon nach 10 Stunden, statt wie bei dem Versuch bei Zimmertemperatur erst nach 24 Stunden. Es fällt auf, daß in beiden Versuchen das Filter mit 1,69 μ maximaler Porenweite die Keime besser zurückhält, als das von 1,54 μ maximaler Porenweite. Bei den Versuchen mit Bouillon als Abschwemmflüssigkeit ist eine geringe Differenz zwischen den Versuchen bei Zimmertemperatur und bei 37° festzustellen. Die weiteren Filter haben bei Zimmertemperatur früher ein unsteriles Filtrat, die beiden engeren Filter später. Sicher spielen auch die verschiedenen Keimzahlen der Suspensionen eine gewisse Rolle.

Tabelle 17.

| 4116 | | Aufschwemmungsflüssigkeit/Bouillon nach Stunden bei Zimmertemperatur | | | | | | Aufschwemmungsflüssigkeit 0,85% NaCl-Lösung nach Stunden bei Zimmertemperatur | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------------|---|------|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|----|----|
| Nr. | Poren- weite μ | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 | 10 | 24 | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 | 10 | 24 |
| | | 1033 | 2,49 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 1010 | 2,27 | + | + | + | + | + | + | + | — | + | + | + | + | + | |
| 1274 | 1,89 | — | + | + | + | + | + | + | — | — | — | + | + | + | |
| 1355 | 1,69 | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | |
| 1271 | 1,54 | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | + | |
| 1281 | 1,14 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| Keimzahl: 163000000/ccm | | | | | | | | Keimzahl: 163000000/ccm | | | | | | | |

| 4116 | | Aufschwemmungsflüssigkeit/Bouillon nach Stunden bei 37° | | | | | | Aufschwemmungsflüssigkeit 0,85% NaCl-Lösung nach Stunden bei 37° | | | | | | | |
|------------------------|--------------------------|--|------|---|---|---|----|--|---|---|---|---|---|----|----|
| Nr. | Poren- weite μ | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 | 10 | 24 | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 | 10 | 24 |
| | | 1033 | 2,49 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 1010 | 2,27 | — | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| 1274 | 1,89 | — | — | — | — | + | + | + | — | — | + | + | + | + | |
| 1355 | 1,69 | — | — | — | — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | |
| 1271 | 1,54 | — | — | — | — | — | + | + | — | — | — | — | + | + | |
| 1281 | 1,14 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| Keimzahl: 60000000/ccm | | | | | | | | Keimzahl: 558000000/ccm | | | | | | | |

Soweit ein Einfluß des Filtrationsdruckes auf das Durchwachsen von Bakterienfiltern vermutet wird, dann zumeist in der Richtung, daß die Druckdifferenz und die dadurch bewirkte Flüssigkeitsströmung im Filter das Durchwachsen begünstigt. Aus den Versuchen 101 und 103 in Tabelle 14 im Vergleich zu dem Durchwachsversuch Tabelle 17, die mit den gleichen Filtern vorgenommen wurden, ergibt sich aber die Tatsache, daß auch das Umgekehrte der Fall sein kann. Filter filtrieren beim Vakuum der Wasserstrahlpumpe länger steril, als sie im Durchwachsversuch Keime zurückhalten. Zum Beispiel die beiden Filter Nr. 1033 und 1010 mit 2,49 bzw. 2,27 μ Porenweite filtrieren mit einer Aufschwemmung von *Bact. prodigiosum* in Kochsalzlösung im Versuch 103 über 2 Stunden steril, während im Durchwachsversuch das Filter mit 2,49 μ Porenweite schon nach 1 Stunde, das Filter mit 2,27 μ Porenweite schon nach 2 Stunden Keime durchtreten ließ. Es muß angenommen werden,

daß der Weg der Bakterien bei Filtration und Durchwachsen verschieden verläuft. Im Filtrationsversuch bringt es der Flüssigkeitsstrom mit sich, daß die Keime in eine bestimmte Richtung gelenkt, eventuell sogar stärker gegen die Filterwand in Winkel und Knicke hineingepreßt werden. Sind die Bakterien im Filter sich selbst überlassen bzw. ist der Filtrationsdruck minimal, dann gehen sie den Weg des geringsten Widerstandes und können unter passenden Voraussetzungen rascher im Filtrat erscheinen.

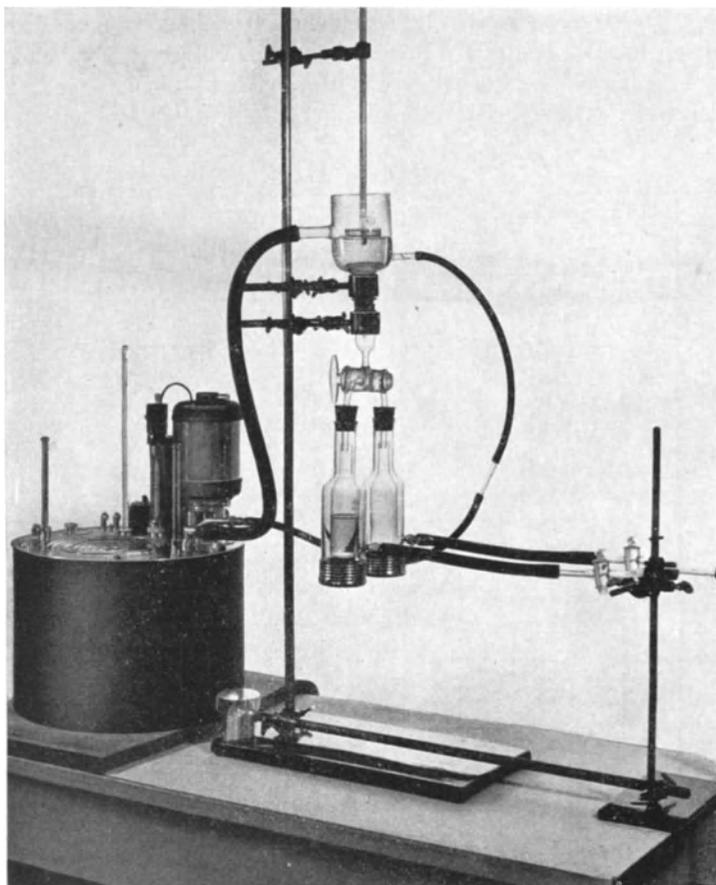


Abb. 35. Einrichtung zur kontinuierlichen Vakuumfiltration bei 37° mit fraktionierter Filtratentnahme.

Durchwachsversuche werden meistens im Hinblick auf die Möglichkeit von Dauerfiltrationen, insbesondere für die Zwecke der Wasserfiltration, durchgeführt. Experimentell ist dazu Voraussetzung, daß die Filtrate in Portionen abgefüllt werden können, um sie getrennt auf Keimfreiheit zu untersuchen. Eine Einrichtung, die derartige Filtrationsversuche sowohl bei Zimmertemperatur als auch bei 37° gestattet, zeigt Abb. 35.

Eine Bakterienfilternutsche sitzt in einem Glasmantel, der mittels des HÖPPLER-Thermostaten (auf dem Bild links) mit warmem Wasser, dessen Temperatur genauestens reguliert werden kann, durchströmt wird. Ein Thermometer gestattet die Temperatur

der zu filtrierenden Flüssigkeit abzulesen. Das Filtrat gelangt durch den Nutschenstiel in einen kleinen Rezipienten, der über einen Dreiweghahn mit zwei Filtrationsglocken verbunden wird. Zwei Vakuumschläuche führen über ein Gabelstück mit zwei Hähnen zur Saugleitung. Bei der Filtration werden zunächst beide Gefäße bei geöffneten Hähnen des Gabelstücks evakuiert, und das Filtrat in eines der in den Filtrationsglocken stehenden Filtratauffangekölbchen geleitet. Die Abnahme des Filtrats kann nun erfolgen, je nach dem ein bestimmtes Filtratvolumen bzw. eine bestimmte Filtrationszeit erreicht wird. Nach Umschalten des Dreiweghahnes auf die zweite Filtratglocke wird der kleine Hahn des Gabelstücks geschlossen, der Vakuumschlauch von der Filtratauffangglocke abgenommen, worauf nach Einströmen der durch die Wattekugel an der Filtrationsglocke gefilterten Luft das Filtrataufnahmegefäß entnommen werden kann. Dann wird sogleich ein neues Filtrataufnahmegefäß eingeführt und die Filtrationsglocke verschlossen. Um nun unter absolut gleichbleibenden Filtrationsbedingungen, ohne daß Druckstöße auftreten, weiter filtrieren zu können, wird nun zeitweise auch der zweite Hahn des Gabelstücks geschlossen, so daß nach Öffnung des anderen die Filtrationsglocke evakuiert werden kann. Ist dies geschehen, dann kann auch der zweite Hahn wieder geöffnet werden.

Es sei hier nur ein Beispiel für Vakuumfiltrationen bei 37° über längere Zeit angegeben. Durch ein Ganzglasbakterienfilter der Form 11 G 5 auf 3 mit einer maximalen Porenweite von 1,58 μ wurde eine Aufschwemmung von *Bacterium vulgare* (proteus) in Bouillon bei 37° unter Vakuum der Wasserstrahlpumpe filtriert. Die Aufschwemmung von 24stündiger Schrägagarkultur mit Bouillon enthielt 350000000 Keime im Kubikzentimeter. Bei einer dichten Aufschwemmung ist es selbstverständlich, daß im Verlaufe von 8 Stunden nur 110 ccm Filtrat erhalten wurden, davon in der ersten Stunde allein 55 ccm. Das Filtrat wurde in Stundenfraktionen aufgefangen und bebrütet. Alle Fraktionen blieben steril, trotzdem doch sowohl die Temperatur als auch das Suspensionsmedium (Bouillon) optimal für das Durchwachsen waren.

VII. Filtrierbare Bakterienformen.

Mit Absicht wurden im geschichtlichen Teil über Bakterienfiltration größere wörtliche Auszüge der grundlegenden Filtrationsarbeiten gebracht. Aus ihnen geht auf das Deutlichste die Einschätzung des Filtrationsverfahrens als eines absolut sicheren Weges hervor, bakterienfreie Filtrate erhalten zu können. Es ist ganz selbstverständlich, daß anfangs Fehlresultate auftraten, Fehlresultate insofern, als trotzdem in manchen Versuchen die Filtrate unsteril wurden. Aber man wertete diese Versuche auch als das, was sie ohne Zweifel waren, nämlich als durch methodische Fehler bedingte Ergebnisse eines an sich einwandfreien Verfahrens. Gerade zu Anfang der Einführung der Bakterienfiltration waren diese methodischen Fehler gar nicht allzuseiten, wie aus späteren Arbeiten über Verbesserungen, z. B. beim Einkitten der BERKEFELD-Filterkerzen in die Kopfstücke, hervorgeht. Erst die Arbeiten von NOCARD und ROUX über den Erreger der Peripneumonie der Rinder und die Arbeiten von IWANOWSKY, BEIJERINCK, LÖFFLER und FROSCH führten zu der zwingenden Annahme filtrierbarer Agenzien, und zwar derart, daß nunmehr die Filtrierbarkeit, also ein gleichartiges Verhalten im Filtrationsexperiment, den Namen für eine Gruppe biologisch differenter Dinge gab. Es stehen sich so auf der einen Seite die durch Filter zurückzuhaltenen Bakterien, auf der anderen Seite die filtrierbaren Virusarten gegenüber. Die Hochflut bakteriologischer Arbeiten der 80er und 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts führte, obgleich doch damals schon fast alle möglichen Theorien und Hypothesen irgend einmal geäußert waren, noch nicht zu einer Annahme

filtrierbarer Bakterienformen, wobei die Bedeutung dieses Sammelbegriffs erst später erläutert werden soll.

Soweit Angaben der Literatur und eigenes Quellenstudium ergaben, scheint der Begriff der Filtrierbarkeit eines normalerweise nicht filtrierbaren Organismus zuerst von SCHAUDINN geprägt worden zu sein. SCHAUDINN veröffentlichte 1904 in den „Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt“ eine Arbeit über „Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochaeta“. Darin findet sich auf S. 432 ein Abschnitt, der hier wörtlich wiedergegeben sei: „Infolge lebhafter Vermehrung werden die indifferenten Spirochäten im Darm der Mücke ganz außerordentlich klein; ja ich habe Formen gefunden, die so unmeßbar dünn wurden, daß sie nur noch an der Bewegung oder in agglutinierten Anhäufungen erkannt werden, aber sich als Einzelindividuen optisch nicht mehr auflösen lassen. Nach meinen Berechnungen würden derartige Formen wohl durch ein CHAMBERLAND-Filter hindurchgehen. Ich kam auf Grund dieser Studien zu der Vorstellung, daß es wohl parasitische Protozoen geben kann, die in einem Zustand optisch nicht mehr nachweisbar sind, während sie in anderen Entwicklungsstadien große leicht erkennbare Gebilde darstellen. Ich halte es daher jetzt nicht mehr für beweisend gegen die Protozoennatur eines Krankheitserregers, wenn er durch unsere feinsten Filterapparate hindurchgeht.“ Wohlgemerkt waren es keine Versuche, die SCHAUDINN zu der Annahme filtrierbarer Formen eines Erregers veranlaßten, vielmehr Überlegungen im Anschluß an mikroskopische Untersuchungen. Es können danach Organismen in so kleinen Einzelformen vorkommen, daß sie unter Umständen bakterienreiche Filter passieren. Dabei ist angedeutet, daß es sich auch um Formen aus einem Entwicklungszyklus handeln kann, die sich filtrieren lassen, während zu einer anderen Zeit derselbe Erreger in größeren Formen, die leicht erkennbar und nicht filtrierbar sind, vorkommt. SCHAUDINN hat in diesem Abschnitt eine Reihe von Möglichkeiten der Filtrierbarkeit aufgeführt. Es ist einmal möglich, daß bei der normalen Variationsbreite in der Größe der Einzelerreger die kleinsten Keime Filter passieren können und mikroskopisch nicht oder sehr schlecht nachweisbar sind, während die Normalformen sowohl mikroskopisch deutlich sichtbar als auch nicht filtrierbar sind. Andererseits können die kleinsten Keime Formen eines zwangsläufig zu durchschreitenden Entwicklungszyklus sein. Die zahlreichen Arbeiten, die sich an die SCHAUDINNsche über die Filtrierbarkeit von Spirochäten anschließen, können wohl nicht als bedeutsam für die Frage der filtrierbaren Formen gewertet werden. Es hat sich herausgestellt, daß die Spirochäten als solche entweder durch ihren besonderen Bewegungsmodus, ihre Kleinheit, oder aber durch eine spezifische Nichtadsorbierbarkeit Filter passieren, die normalerweise für Bakterien während der Filtration unpassierbar sind.

FONTÈS war wohl der erste, der für Bakterien filtrierbare Formen annimmt. Er hat darüber 1910 in seiner Arbeit „Bemerkungen über die tuberkulöse Infektion und ihr Virus“ berichtet. In der zweisprachig erschienenen Arbeit heißt es: „Bei der Tuberkulose ist die Granulation das lebende und infektiöse Element. Es ergibt sich dies durch die Untersuchung pathologischer Zustände, wo der Bacillus sich nicht sichtbar machen läßt, während die Granulationen vorhanden sind. Bei der Skrophulose selbst gelang es mir, soweit meine Untersuchungen reichten, nicht, durch die klassische Färbung Bacillen nachzuweisen,

während durch die gewöhnliche GRAMSCHE Methode Granula oder Anhäufungen gegenseitig verbundener Körnchen sichtbar gemacht werden.

Daß die Granulationen wirklich das infektiöse Element sind, konnte ich beweisen, indem ich sie im tuberkulösen Eiter von etwa vorhandenen Bacillen durch BERKEFELDSche Filter (Modell NORDMEYER) trennte; letzteres ließ Cholera vibrionen, *Sarcina lutea* und das Virus des Hühnercholera nicht passieren.“

Wie aus der Arbeit von FONTÈS hervorgeht, kam auch er nicht etwa auf Grund von Filtrationsversuchen zu seinen Annahmen, sondern durch histologische und mikroskopische Untersuchungen sowie durch Überlegungen über mögliche Wirkungen der damals gefundenen MUCHSchen Granula. Die Filtrationsversuche werden nur ganz beiläufig aufgeführt. Dabei weist er besonders darauf hin, daß er zu seinen Experimenten geprüfte Filter verwandt hat.

ALMQUIST, der sich ebenfalls als einer der ersten mit der Pleomorphie und Filtrierbarkeit der Bakterien beschäftigte, kam ebenfalls primär nicht von der experimentell bakteriologischen Seite zu seinen Auffassungen, sondern vielmehr von der Epidemiologie. Ihm genügte nicht die schulbakteriologischen Hypothesen. Er fühlte sich veranlaßt, nach besonderen Stadien, nach Lebenszyklen der Bakterien zu forschen. Seine Züchtungsexperimente und die in ihrem Verlauf durchgeführten mikroskopischen Untersuchungen, bei denen er auf kleinste Gebilde stieß, die er als besondere Fortpflanzungsformen ansah, versuchte er dann durch Filtrationsversuche zu untermauern. Es ist interessant, daß er selbst in seiner Arbeit „Studien über filtrierbare Formen in Typhuskulturen“ zwar genetische Zusammenhänge zwischen seinen aus Filtraten erhaltenen Keimen und den Ausgangstyphuskulturen vermutet, aber besonders darauf hinweist, daß diese nicht bewiesen werden konnten.

Nach diesen ersten Arbeiten wurden dann von 1922 ab die Angaben über filtrierbare Bakterienformen häufiger. Zunächst wurden die Behauptungen für den Tuberkelbacillus in der Hauptsache von französischen Autoren aufgestellt, dann, als dadurch in althergebrachte Auffassungen eine Bresche geschlagen war, wurde Ähnliches nach und nach für eine große Anzahl pathogener und apathogener Bakterienarten mitgeteilt. Liest man die entsprechenden Arbeiten im Original und in Zusammenfassungen, wie sie von den Hauptvertretern dieser Auffassungen, z. B. von HAUDUROY, LÖHNIS, KENDALL u. a. gegeben werden, so muß man bei einer ganz unvoreingenommenen Betrachtung die große Prägnanz und Bestimmtheit der Behauptungen erstaunlich finden. Betrachtet man noch einmal kurz die ersten erwähnten drei Arbeiten von SCHAUDINN, FONTÈS und ALMQUIST, so muß auffallen, daß alle drei Autoren nicht durch sonst unerklärliche, nach allen Richtungen hin überprüfte Ergebnisse von Filtrationsversuchen zu ihren Auffassungen geführt werden, vielmehr daß sie alle mit der Annahme filtrierbarer Formen von Überzeugungen ausgingen, die sie auf mikroskopischen Beobachtungen und epidemiologischen Erwägungen aufbauten. FONTÈS und ALMQUIST fanden in dann durchgeführten Filtrationsexperimenten auch eine Bestätigung ihrer Erwartungen. SCHAUDINN selbst hat meines Wissens keine Filtrationsexperimente durchgeführt. Weder FONTÈS noch ALMQUIST aber werten die Ergebnisse ihrer Filtrationsversuche besonders hoch. Für sie sind sie lediglich Bestätigungen auf anderen Wegen wahrscheinlich gemachter Vermutungen.

Wenn man aber an den ganzen Fragenkomplex des Vorhandenseins filtrierbarer Bakterienformen nicht vom Standpunkt dessen herangeht, der eine komplizierte Hypothese durch Experimente beweisen will, sondern von einem Standpunkt, der in keiner Weise festliegt, der weder die Möglichkeit filtrierbarer Formen von vornherein annimmt noch abstreitet, so ergeben sich zwei Hauptfragen.

Es steht fest, daß Filtrationsversuche mit einer ganzen Reihe von Fehlermöglichkeiten behaftet sind. Man kann daher, wenn auch nicht alle, so doch wenigstens einen großen Teil von Behauptungen über das Vorkommen filtrierbarer Bakterienformen einmal durch methodische Fehler und andererseits durch Selbsttäuschung in der Bewertung von Versuchsergebnissen erklären. Darüber hinaus muß die Frage geklärt werden, welche Mindestforderungen für das Arbeiten auf dem Gebiet filtrierbarer Bakterienformen wohl als notwendig zu erachten sind. Eine ganze Reihe derartiger Forderungen hat sich im Verlaufe eigener Arbeiten als notwendig herausgestellt. Über Ergebnisse eigener Arbeiten im positiven oder negativen Sinne kann jedoch, da immer wieder neue Gesichtspunkte für Fehlermöglichkeiten, Kontrollen und andere Deutungen von Versuchsergebnissen auftauchen, noch nicht berichtet werden. Es ist hier darauf verzichtet, die Literatur über filtrierbare Bakterienformen im einzelnen zu besprechen. Wer sich experimentell mit diesen Fragen beschäftigt, muß sowieso auf die Originalliteratur zurückgreifen und findet in zusammenfassenden Darstellungen von HAUDUROY, ENDERLEIN, LÖHNIS, SANDER und einigen in diesem Kapitel zitierten Autoren eingehende Angaben.

Der Begriff der filtrierbaren Bakterienformen im weitesten Sinne umfaßt auch nach den Angaben der Literatur eine Reihe verschiedener Dinge. Es sei daher kurz auf die unterschiedlichen Bedeutungen eingegangen, die dieser Bezeichnung in den einzelnen Publikationen zukommt. Der Begriff „filtrierbar“ sagt an sich sehr wenig, nämlich nur, daß der Keim durch ein Filter hindurchgeht, wobei als stillschweigend vorausgesetzt wird, daß dies unter Bedingungen geschieht, unter denen sonst Bakterien zurückgehalten werden. Der Grund für das Durchtreten des Keimes durch das Filter kann sowohl im Filter als auch bei dem Bakterium liegen und von den Filtrationsbedingungen im weitesten Maße abhängig sein. Was die Frage der in diesen Versuchen benutzten Filter betrifft, so sind zwei Möglichkeiten gegeben.

1. Der in Frage stehende Keim passiert Filter, die im allgemeinen als bakterien dicht anzusehen sind, da sie sich bei den regulären Arbeiten des bakteriologischen Laboratoriums als steril filtrierend erwiesen haben.

2. Die Keime, die vielleicht unter besonderen Bedingungen gezüchtet wurden, passieren Filter, die im allgemeinen für eben diese Bakterienart steril filtrieren. Entweder man verwendet für den Versuch Filter einer bestimmten Art, die erfahrungsgemäß für diesen Keim undurchgängig sind, oder man verwendet ein mit einem Normalkeim vorgeprüftes Filter, eventuell sogar im Wechselversuch derart, daß man eine Filtrationsreihe durchführt, und zwischen der Filtration der unter besonderen Bedingungen gezüchteten Keime mit dem Normalkeim das Filter prüft.

Wenn bestimmte Bakterienarten durch normalerweise sonst bakterien dichte Filter hindurchgehen, so kann diese Eigenschaft für die betreffende Bakterienart an sich charakteristisch sein. Diese Filtrierbarkeit kann einmal durch eine

besonders geringe Größe oder aber durch eine besonders schlechte Adsorbierbarkeit am Filter bedingt sein. Ein Beispiel für derartige Keime sind neben kleinsten Spirochäten, bei denen man ja direkt ihre Filtrierbarkeit zum Zwecke ihrer Reinzüchtung benutzt, das *Spirillum parvum* und einige andere im Laufe der Zeit von verschiedenen Autoren meist aus Wasser gezüchtete Keime. Im wesentlichen dürfte bei diesen Keimen der Grund für ihre Filtrierbarkeit in ihrer geringen Größe liegen. Eine längere Züchtung auf unseren relativ nährstoffreichen Nährböden scheint die Filtrierbarkeit ungünstig zu beeinflussen. Bei diesen Keimen dürfte die Frage der Filtrierbarkeit kein Problem darstellen. Es kann höchstens einmal durch Verlust der Filtrierbarkeit im Laufe der Züchtung im Laboratorium eine Verwechslung mit einer zweiten Art der Filtrierbarkeit auftreten, nämlich daß Keime entweder spontan oder nach einer besonderen Behandlung sonst für die betreffende Art dichte Filter passieren. In weitaus der Mehrzahl der Fälle werden derartige Feststellungen zur Stütze hypothetischer Auffassungen über bestimmte Lebenszyklen bei Bakterien verwendet.

Entscheidend für die Bewertung von Versuchsergebnissen auf dem Gebiete filtrierbarer Bakterienformen ist die Art ihres Nachweises. Je nachdem wie er vorgenommen wird, sind besondere Fehlermöglichkeiten unbedingt zu berücksichtigen. Man kann die Nachweismethoden grundsätzlich in zwei Gruppen teilen:

1. Nachweis im Tierversuch. 2. Nachweis durch die Kultur.

Der Nachweis einer filtrierbaren Bakterienform im Tierversuch unterliegt der an sich sehr großen Fehlermöglichkeit, daß man zwar annimmt zu wissen, was dem Tier injiziert wird, daß aber andererseits nicht im mindesten feststeht, daß die im Laufe der Zeit eintretenden Erscheinungen tatsächlich ursächlich auf das injizierte Bakterienmaterial zurückzuführen sind. Es kann einmal das Versuchstier an einer Stallinfektion erkranken. Hiergegen wird man sich durch eine hinreichend große Anzahl von Kontrollen und Blindversuchen zu schützen versuchen. Es ist jedoch möglich, daß schon durch das injizierte Material bzw. durch die Injektion an sich eine Herabsetzung der Resistenz des Versuchstieres eintritt, ganz abgesehen von einer wohl als solcher zu erkennenden Injektionsinfektion. Es muß aber auch damit gerechnet werden, daß das Versuchstier eine bis dahin latent verbliebene Infektion erlitten hat, und daß dann das Injektionsmaterial eine Aktivierung des Krankheitsprozesses hervorrufen kann. Derartige Vorkommnisse z. B. beim Nachweis filtrierbarer Formen des Tuberkelbacillus sind in einer Reihe von Fällen wahrscheinlich gemacht worden. In die gleiche Gruppe von Fehlermöglichkeiten gehört eine latente Virusinfektion des Versuchstiermaterials, die aktiviert werden kann. Gerade in der letzten Zeit hat die Virusforschung mit einer Reihe solcher Möglichkeiten rechnen gelernt. Man muß annehmen, daß z. B. Kaninchen, aber auch weiße Mäuse, in vielen Fällen Virusträger sein können, und es ist durchaus nicht anzunehmen, daß bisher schon alle Virusinfektionen genügend klar erkannt sind. Die Aktivierung einer Virusinfektion schließt auch die Möglichkeit einer passagenweisen Übertragung dieser erstmalig durch ein Bakterienfiltrat aktivierten Erkrankung mit steigender Heftigkeit der Krankheitssymptome durchaus ein. Auch die Möglichkeit, daß nur zu bestimmten Jahreszeiten filtrierbare Bakterienformen eine Erkrankung der Versuchstiere auslösen können, läßt sich in der

geschilderten Weise erklären. Trotzdem muß auch nach dem Gesagten die Möglichkeit eines Nachweises filtrierbarer Bakterienformen auf dem Wege über den Tierversuch als möglich und gangbar angesehen werden, allerdings nur, wenn mit der notwendigen Sorgfalt verfahren wird und vor allen Dingen nicht auf Grund einiger weniger Tierversuche weittragende Schlüsse gezogen werden. Es kann durchaus der Fall sein, daß der lebende Organismus doch einen besseren Nährboden für eine filtrierbare Bakterienform, vielleicht in der Art eines Virus, als die gebräuchlichen bakteriologischen Kulturmedien darstellt. Züchtung in der Gewebekultur bzw. im bebrüteten Hühnerei kann vielleicht weiter helfen.

So weit man die Literatur über den Nachweis filtrierbarer Formen des Tuberkelbacillus überblickt, findet die Behauptung eines tuberkulösen Ultravirus allgemein Ablehnung. Zugegeben wird in einigen Fällen die Möglichkeit, daß kleinste Bakterienelemente Filter passieren können. Da die Versuche zum Nachweis filtrierbarer Formen des Tuberkelbacillus im wesentlichen mit Hartfiltern nicht näher bestimmter Porenweite vorgenommen wurden, so muß die Deutung vereinzelter positiver Filtrationsergebnisse vielleicht doch eher auf allerdings seltene ungünstige Filtrations- und Porenweitenbedingungen zurückgeführt werden, denn wenn tatsächlich Bakteriensplitter an sich filtrierbar sind und sich im Filtrationsexperiment von der Normalform trennen lassen, dann müßten diese feinsten Elemente öfters nachweisbar sein. Die Autoren, die von ihrer Existenz aber trotzdem überzeugt sind, würden sich, wie überhaupt auf dem ganzen Gebiet der filtrierbaren Bakterienformen, große Verdienste erwerben, wenn sie die Eigenschaften dieser hypothetischen Formen genauer feststellen würden, insbesondere da die notwendigen Voraussetzungen nach dem Ausbau der Filtrations- und Zentrifugiertechnik von seiten der Virusforschung erfüllt sind.

Wenn serologische Untersuchungen an Tieren vorgenommen werden, denen Filtrate, die filtrierbare Bakterienformen enthalten sollen, injiziert wurden, dann muß durchaus die Möglichkeit berücksichtigt werden, daß z. B. eine Aktivierung einer Virusinfektion ihrerseits wieder auf dem Wege über eine Aktivierung der Darmflora zum Auftreten von Agglutininen gegen bestimmte Darmbakterien führen kann. Es muß aber auch an die Möglichkeit gedacht werden, daß auch außer dem Beispiel der Agglutination von *Proteus X 19* durch das Serum Fleckfieberkranker andere Paragglutinationen vorkommen können.

Der kulturelle Nachweis filtrierbarer Bakterienformen ist der meist versuchte. Auch hier sind eine ganze Reihe von Fehlermöglichkeiten gegeben, die im einzelnen besprochen werden sollen. Es sei darauf verzichtet, die einzelnen Fehlermöglichkeiten an Hand bestimmter Arbeiten aufzuführen, da sich nur in ganz wenigen Fällen mit Sicherheit das Vorliegen eines bestimmten Versuchsfehlers behaupten läßt, daneben aber auch sehr viele und entscheidende Fehlermöglichkeiten sich nur vermuten lassen. Es soll also zur Vermeidung unnötiger Kontroversen nur in allgemeinen Zügen auf Fehlermöglichkeiten eingegangen werden. Wenn nach Abschluß des Filtrationsversuches das Filtrat unter bestimmten Kulturbedingungen (Temperatur, Nährstoffgehalt, Lichteinwirkung usw.) gehalten wird, so ist es möglich, daß schon nach kurzer Zeit im Filtrat Trübungen und Bodensätze auftreten und sich aus dem Filtrat die in der filtrierten Lösung vorhandenen Keime herauszüchten lassen. Der Zeitpunkt, bis zu dem diese sichtbaren Veränderungen des Filtrates auftreten, hängt natur-

gemäß davon ab, ob die Lebensbedingungen der das Filter passierenden oder der durch Sekundärinfektion in das Filtrat hineingelangten Keime bei Aufbewahrung des Filtrates getroffen worden sind. In den allermeisten Fällen dürften dann, wenn innerhalb der ersten Tage nach der Filtration bakterielle Trübungen auftreten, Filtrationsfehler vorgekommen sein, und zwar derart, daß entweder ganz normale Keime das Filter passiert haben, oder daß eine Sekundärinfektion des Filtrates eingetreten ist. Bei Keimen, die ganz besondere kulturelle Bedingungen verlangen, bzw. die normalerweise schon eine sehr geringe Vermehrungsgeschwindigkeit haben, muß mit längeren Beobachtungszeiten gerechnet werden, auch dann, wenn ohne Zweifel keine filtrierbaren Formen vorliegen. Es wurde schon oben darauf hingewiesen, daß man bei Bakterienarten, die infolge ihrer Kleinheit normalerweise sonst bakteriendichte Filter passieren, nicht von filtrierbaren Formen sprechen sollte.

Da ja filtrierbare Bakterienformen zumeist als eine Entwicklungsphase im Lebenszyklus einer Bakterienart aufgefaßt werden, und zwar im allgemeinen so, daß die von der Norm abweichenden Formen zu ihrer Entwicklung längere Zeit beanspruchen, so wird von den meisten Autoren, die über Studien über filtrierbare Formen berichten, die Forderung aufgestellt, daß nur solche Filtrate einer weiteren Beobachtung unterzogen werden sollen, die eine bestimmte Zeit nach der Filtration „steril“ bleiben, auch wenn man die Filtrate unter optimalen Bedingungen für die im Filtrat zu erwartenden Keime hält. Diese Zeitspanne, die man wohl zweckmäßig als Latenzzeit bezeichnet, wird von den einzelnen Autoren verschieden angegeben. Wenn dann nach Ablauf dieser Latenzzeit in den Filtraten Bodensätze oder feinste Trübungen auftreten, aus denen sich zunächst sehr pleomorphe Organismen herauszüchten lassen, dann soll dies als ein unbedingter Beweis für das Vorliegen besonderer Formen des untersuchten Bakteriums gelten. In diesem Falle wäre also der Porenweite des Filters gar keine allzu große Bedeutung zuzumessen. Es genügt, Filter zu verwenden, die erfahrungsgemäß steril filtrieren. Zeigt das Filtrat nach einer Latenzzeit dann die obenerwähnten besonderen Erscheinungen, die auf das Vorliegen filtrierbarer Bakterienformen hindeuten, so hat das Filter seine Aufgabe erfüllt. Man verzichtet bei diesem Vorgehen aber auf die ohne Zweifel sehr wichtige Möglichkeit, nähere Aussagen über das Wesen der filtrierten Elemente zu machen. So wäre es als durchaus wertvoll anzusehen, wenn schon von Anfang an z. B. feststeht, daß die in Frage kommenden Bakterienelemente Membranen, z. B. Gradocollmembranen, mit einem mittleren Porendurchmesser von 250—300 $m\mu$ Porenweite nicht mehr passieren. Wenn aber das Vorhandensein einer Latenzperiode bis zum Auftreten der ersten Anzeichen eines Anwachsens filtrierbarer Formen auch durch andere Gründe erklärt werden kann, dann wird man doch wieder notgedrungen zur Porenweitenbestimmung zurückgreifen müssen.

Ehe an eine Behandlung der Fehlermöglichkeiten gegangen werden soll, müssen noch die Forderungen, die an das Ausgangsmaterial zu stellen sind, besprochen werden. Es ist möglich, einmal mit Reinkulturen einer bestimmten Bakterienart zu arbeiten, die man auf die Bildung filtrierbarer Formen hin untersuchen will, andererseits ist es möglich, Mischkulturen möglichst verschiedener Art, so z. B. faulende organische Materialien, Abwässer usw., zu untersuchen. Verwendet man Reinkulturen, dann müssen an ihre Herstellung

die höchsten Anforderungen gestellt werden. Es wird notwendig sein, von Einzellkulturen auszugehen, die am besten mit dem Mikromanipulator hergestellt werden. Auf diese Weise lassen sich wenigstens Mischkulturen verschiedener Bakterien untereinander vermeiden. Mischkulturen zwischen Bakterien und saprophytischem Virus etwa als Symbiont lassen sich auf diesem Wege nicht trennen. Hier könnte vielleicht bei Sporenbildnern die Einsporenkultur aus hitzebehandeltem Material weiterhelfen. Selbstverständlich muß bei der Fortzucht der zu prüfenden Reinkultur, insbesondere wenn sie speziellen Kulturbedingungen unterworfen werden soll, die Möglichkeit einer neuen Mischinfektion auf das Sorgfältigste vermieden werden. So konnte einmal in einem eigenen Versuch ein an sich unerklärliches Bewachsen des Filtrates einer Sarcinenreinkultur, die durch ein grobes Ganzglasbakterienfilter filtriert worden war, dadurch aufgeklärt werden, daß sich in dem zur Aufschwemmung des Keimes benutzten Wasser eine sehr kleine Bakterienart vermehrt hatte. Bei der Untersuchung faulender organischer Materialien von Teich- und Grabenwässern, Bodenaufschwemmungen, Pflanzeninfusen, Düngeraufschwemmungen usw. muß man damit rechnen, daß neben kleinsten Bakterienarten auch Organismen ins Filtrat gelangen können, wie die von SEIFFERT und von LAIDLAW und ELFORD gezüchteten. Bei diesen Organismen, die in bezug auf ihre Kulturbedingungen durchaus anspruchsvoll sind, ist eine große Pleomorphie festzustellen. Auch dadurch können also durch Organismen bedingte Trübungen nach längerer Latenzzeit auftreten. Hat man Bakterienarten der Einwirkung der obenerwähnten faulenden organischen Materialien ausgesetzt (vielleicht sogar mit vorheriger „Steril“-Filtration derselben), so darf es nicht wundernehmen, wenn später im Filtrat nach der Latenzzeit tatsächlich Organismen-trübungen auftreten. Besonders interessant sind Beobachtungen von SEIFFERT, daß man dann, wenn man Kompostaufschwemmungen teils mit Lithiumchloridzusatz, teils ohne Lithiumchloridzusatz nach Anreicherung seiner Organismen filtriert, diese in den Ansätzen mit Lithiumchlorid eher und in pettukoferien-ähnlichen Formen als aus den Ansätzen ohne Lithiumchloridzusatz zu erhalten waren. Er weist auf die Möglichkeit hin, daß vielleicht dadurch ein Teil der KUHNschen Beobachtungen erklärt werden kann, daß dieser mit Mischkulturen von Bakterien mit einem der den SEIFFERTschen Mikroorganismen ähnlichen Keim gearbeitet hat.

Die Möglichkeit des Auftretens von sekundären Infektionen bei der Prüfung von Sterilfiltraten ist immer unbedingt im Auge zu behalten.

Es war schon in den Abschnitten über allgemeine Bakterienfiltration darauf hingewiesen worden, daß während des Filtrationsprozesses durch Fehler des Filters und der Filtrationsapparatur eine Sekundärinfektion eintreten kann. Man wird sie in den allermeisten Fällen sogleich an einer rasch einsetzenden Trübung des Filtrates erkennen, soweit die Vermehrungsbedingungen für den infizierenden Keim günstig sind. Das braucht dann nicht der Fall zu sein, wenn es sich um Anaerobier handelt, bzw. der infizierende Keim nicht direkt in das Filtrat gelangt, sondern nur in das Filtratgefäß. Es ist durchaus möglich und in vielen Fällen als wahrscheinlich anzunehmen, daß Keime, z. B. an dem Gefäßverschluß, haften bleiben und erst in späterer Zeit, z. B. beim Aufnehmen der Gefäße, wenn man einen Bodensatz zur besseren Beobachtung aufschüttelt, in das Filtrat hineingelangen. So kann an sich eine Latenzperiode vorgetäuscht

werden. Wesentlich unangenehmer muß eine mangelhafte Sterilisation der zum Filtrationsversuch benutzten Gefäße wirken. Auch hierüber liegen Mitteilungen vor. Wenn die Hitzesterilisation bzw. die chemische Sterilisation z. B. eines hitzeempfindlichen Filters nicht sehr sorgfältig vorgenommen wird, so können Keime, wenn auch stark geschädigt, am Leben bleiben und sich dann nach einer längeren Latenzperiode nach Überwindung der durch den Sterilisationsprozeß gesetzten Schädigung vermehren. CLAUBERG berichtet, daß Verunreinigungen beim Filtrieren nicht selten ihren Grund in hartnäckigen Sporenbildnern hatten, die sich in den zum Verschluß der Filtratgefäße benutzten Wattepfropfen befanden. Mit der allgemein üblichen Sterilisationstechnik konnten diese Keime nicht sicher abgetötet werden. Vielfaches Autoklavieren und Erhitzen bis zur beginnenden Verkohlung führten allein zum Ziel. Besonders wird auf die Forderung nach peinlichster Vorsicht und sauberem Arbeiten bei der Entnahme und Neufüllung der Filtrate hingewiesen, um nachträgliche Fremdinfection zu verhüten. In diesem Zusammenhang interessiert eine Diskussionsbemerkung von DAMM. Danach besteht die Möglichkeit, daß Sporenbildner nach der Erhitzung ein streptokokkenähnliches Aussehen annehmen und ihr Sporenbildungsvermögen verlieren können. Wenn es notwendig ist, von Zeit zu Zeit Filtrate auf neue Nährböden zu überimpfen, insbesondere dann, wenn verdächtige Bodensätze und Trübungen auf anderen Nährböden geprüft werden sollen, so ist unbedingt mit der Möglichkeit einer Luftinfection zu rechnen. Daß dies in einem relativ hohen Prozentsatz der Fall sein kann, zeigen Angaben in Arbeiten von FROBISHER, NICHOLIS, KLIENEGER. Ein Befund von PINNER über Verunreinigungen von Filtraten durch Luftinfection ist besonders interessant. Er erhielt bei seinen Versuchen aus BERKEFELD-Filtraten regelmäßig mittels des HAUDUROYSchen Plattenverfahrens kleine Kolonien säurefester und nicht säurefester, zum Teil mit Stäbchen untermischter Granula, auch säurefeste und nichtsäurefeste diplokokkenähnliche Gebilde, kurzum Formen, wie sie als atypische bzw. Entwicklungsformen des Tuberkelbacillus beschrieben sind. Als aber nun in Kontrollversuchen statt des BERKEFELD-Filtrates sterile Bouillon verwandt wurde, konnte bei dem gleichen Züchtungsverfahren auch der gleiche pleomorphe Mikroorganismus erhalten werden. Es war einfach ein Luftkeim. Allgemein sind Kulturversuche in PETRI-Schalen als für Fremdinfectionen besonders gefährdet, für Arbeiten auf dem Gebiet der Bakterienvariabilität und der filtrierbaren Bakterienformen überhaupt abzulehnen, aber auch die doch in vielen Fällen als dicht angesehenen Wattepfropfen für Reagensgläser und KOLLE-Schalen brauchen nicht unbedingt einen sicheren Schutz gegen Fremdinfectionen darzustellen. Es ist nämlich möglich, daß Milben die Wattestopfen durchwandern und den Inhalt des Gefäßes infizieren. Derartige Vorkommnisse sind durchaus nicht so selten, wie vielleicht angenommen wird. Daher sei auch auf eine Arbeit von PEASE, die sich nur mit dieser Frage beschäftigt, besonders hingewiesen. Wie unangenehm und gefährlich eine solche Möglichkeit der Verschleppung von Keimen in andere Reinkulturen sein kann, geht aus einer Mitteilung von PUNTONI hervor; er berichtet von einem scheinbaren Rückschlag einer BCG-Kultur — es stellte sich aber dann heraus, daß virulente Tuberkelbacillen aus benachbarten Kulturen durch Milben eingeschleppt worden waren. Es mag vielleicht eingewandt werden, daß derartige Infectionen leicht erkannt werden können. Dies ist nach eigenen Erfahrungen zu bezweifeln. Bei Versuchen über

die Variabilität von Sarcinen war selbst in einem einzigen Fall die Überführung in gramnegative Stäbchen zunächst als geglückt angesehen worden, bis bei einer Lupenbetrachtung der Kolonien auf einem mit Wattepfropfen verschlossenen Agarschrägröhrchen kleinste Milben festgestellt werden konnten. Die Milben stammten aus einer mit dem Sarcinenstamm im gleichen Behälter gehaltenen Amöbenkultur. Ich möchte besonders betonen, daß die Erwähnung dieses Umzüchtungsversuches und seine Erklärung nicht im mindesten die von SCHMIDT-KEHL und SCHMIDT berichteten entsprechenden Umzüchtungen in Zweifel ziehen sollen.

Weitere Gründe für eine Latenzzeit zwischen Filtration und Auftreten des ersten Wachstums können naturgemäß in ungünstigen Lebensbedingungen liegen, die sich allmählich im Sinne einer Verbesserung ändern. Die Wasserstoffionenkonzentration kann sich ändern. Es können zu Anfang des Versuches oligodynamisch schädigende Metallspuren, die aus dem Filtrationsapparat stammen, im Filtrat störend wirken. Es wird des öfteren gerade das Auftreten von Wachstum im Filtrat in zugeschmolzenen Ampullen als besonders beweisend angesehen. Wie in einem Fall festgestellt werden konnte, war der Grund für dieses nach längerer Zeit erst auftretende Wachstum wohl in einer Verminderung der Sauerstoffspannung in der Ampulle zu suchen, so daß nach wochenlangem Stehen allmählich für den unter verminderter Sauerstoffspannung am besten wachsenden Keim die optimalen Bedingungen entstanden. Naturgemäß kann eine lange Latenzzeit zwischen Filtration und dem ersten makroskopischen Auftreten von Bakterientrübungen dadurch zustande kommen, daß kleinste, sehr langsam sich vermehrende Keime (vielleicht als Ausdruck einer gewissen nicht nur in der geringen Größe zum Ausdruck kommenden Verkümmern) das Filter passierten, das für die Normalform durchaus dicht sein kann. Die Befunde der schon zitierten Arbeit von SCHMIDT-KEHL sind dafür ein gutes Beispiel. Eine in zwei Fällen festgestellte Latenzzeit von 8 Tagen zwischen Filtrationsversuch und erstem makroskopisch sichtbarem Wachstum fällt schon in die von einigen Autoren als Beweis für das Vorliegen filtrierbarer Formen (im Sinne von Kreislaufstadien) geforderte Latenzperiode.

Trotzdem muß nach allem Mitgeteilten allein das Passieren lediglich extrem kleiner und langsam wüchsiger aber sonst normaler Colikeime angenommen werden. Kontrollfiltrationen z. B. durch Gradocolmembranen und Längenmessungen mit Hilfe des Elektronenmikroskops zur Verifizierung derartig kleiner Colielemente wären aber sehr erwünscht. HERSHEY konnte bei *Bact. coli* durch fraktionierte Zentrifugierung keine nennenswerten Größenunterschiede auffinden. Bei *Bact. dysenteriae* wurden bei den verschiedenen Fraktionen des Zentrifugats Abweichungen von der Durchschnittsgröße von 10—20% festgestellt.

Der Bakteriophage wird in vielen Arbeiten als ein Faktor zur Erzeugung filtrierbarer Formen aufgeführt. Wenn dann tatsächlich nach längerer Latenzzeit vielleicht noch in verschmolzenen Ampullen trotzdem Wachstum auftritt, so wird das nur zu leicht auf eine durch die Bakteriophagen erzeugte filtrierbare Form zurückgeführt. Wenn man die Filtration nicht durch ein wirklich einwandfreies Filter vornimmt, so z. B. wenn man durch CHAMBERLAND-Kerzen L 2 oder L 3 filtriert, die ja nach dem oben Erwähnten durchaus nicht als unbedingt bakteriendicht anzusehen sind, so können vereinzelt Keime in das Filtrat gelangen, sich dort vermehren, aber stets nur so, daß keine makroskopisch

sichtbare Veränderung eintritt. OTTO und MÜNTER haben in anderem Zusammenhang auf die Schwierigkeiten hingewiesen, die solche vereinzelt das Filter passierenden Keime in der Bakteriophagenforschung hervorrufen können. Erst nach längerer Latenzzeit kann dann eine makroskopisch sichtbare Bakterientrübung auftreten. Eine Titersteigerung der Bakteriophagenaufschwemmung ist aber in einer Reihe von Fällen das sicherste Kennzeichen, daß doch lebende Bakterien im „Sterilfiltrat“ vorhanden sind. Man wird also beim Nachweis filtrierbarer Formen mit langen Latenzzeiten auch an das eventuelle Vorkommen von Bakteriophagen zu denken haben.

Einen großen Raum innerhalb der Besprechung von positiven Filtrationsversuchen nehmen die Schilderungen von Niederschlägen, Trübungen und Bodensätzen ein, die nach Latenzzeiten in Filtraten aufgetreten sind. Es muß als unmöglich angesehen werden, auf Grund des mikroskopischen Befundes allein die Belebtheit bestimmter körperlicher Gebilde feststellen zu wollen. Sowohl die Beobachtung des Materials im „Lebendpräparat“, sei es im hängenden Tropfen oder im Klatschpräparat, oder andererseits im gefärbten Präparat, kann nicht als beweisend angesehen werden. Gar eine aktive Beweglichkeit anzunehmen oder zu mutmaßen, muß abgelehnt werden, solange nicht etwa im Lebendpräparat statt einer in vielen Fällen als seltsam, stark usw. bezeichneten Molekularbewegung eine wirklich aktive Bewegung des Einzelteilchens quer durch das Gesichtsfeld feststellbar ist; auch hier können noch Strömungserscheinungen bei nicht ganz kritischer Betrachtung täuschen. Es scheint leider in der Literatur eine Untersuchung über das Auftreten und die Form und die Färbbarkeit unspezifischer Nährbodenausfällungen zu fehlen, wenn man von gelegentlichen Notizen in Arbeiten absieht, deren Autoren bei der Nachprüfung von Behauptungen über filtrierbare Bakterienformen zwar Fällungen erhielten, dann aber vergeblich auf die sich daraus entwickelnden Organismen warteten. Die einzige Möglichkeit, die Belebtheit bestimmter Gebilde festzustellen, muß in ihrer Vermehrung gesehen werden. Es ist selbstverständlich keine Vermehrung in diesem Sinne, wenn nach Überimpfen von Filtratmaterial auf neue, meist stark eiweißhaltige Nährböden (Serumnährböden, KENDALL-Nährböden) wiederum Ausfällungen eintreten. Es sagt auch durchaus nichts Entscheidendes, wenn unbeimpfte Kontrollen keine oder geringere Trübungen zeigen. Es muß unbedingt damit gerechnet werden, daß allein schon die Übertragung relativ großer Filtratmengen (wie in den entsprechenden Arbeiten oft gefordert wird) den labilen Zustand der kolloiden Phasen entscheidend ändert. Ob man auch mit Vorgängen einer gewissen Autokatalyse zu rechnen hat, steht nicht fest, erscheint aber durchaus nicht unmöglich. Als ein Modellbeispiel sei die beschleunigte Oxydation von Tran erwähnt, wenn man mit kleinen Mengen oxydierten Tranmaterials eine große Probe beimpft. Diese „Beschleunigung“ läßt sich dann in Passagen weiter übertragen.

Es wäre schön, wenn man neben echter Vermehrung gewisse Lebensvorgänge feststellen könnte, die zur Prüfung der „Lebendigkeit“ von Trübungen und Bodensätzen in Filtraten verwendet werden können. BIELING hat die Nitroanthrachinonreduktion zum Nachweis der intramolekularen Atmung von Bakterien eingehend untersucht und sie mit gewissen Einschränkungen zum Nachweis der Atmung filtrierbarer Organismen empfohlen. LODENKÄMPER hat nun bei seinen zahlreichen Untersuchungen über filtrierbare Bakterienformen bei

Vibrionen und Typhus diese Methode angewandt und den positiven Ausfall seiner Versuche als beweisend für das Vorkommen von Organismen in den in Filtraten erhaltenen Trübungen und Bodensätzen angenommen. Die Nitroanthrachinonmethode beruht darauf, daß die schwach gelb gefärbte Lösung von Nitroanthrachinon durch Bakterien und auch, wie BIELING schon sagte, durch den Erreger der Peripneumonie zu dem roten Farbstoff Aminoanthrachinon reduziert wird. BIELING selbst gibt an, daß unspezifische Nährbodeneinflüsse durch entsprechende Kontrollen eliminiert werden sollen. LODENKÄMPER sagt bei der Besprechung von Entwicklungsstudien an Vibrionen: „Die Entscheidung, ob es sich bei den behaupteten Entwicklungsformen um Eiweißausflockungen oder andere tote Gebilde handelt, kann mit einer Untersuchungsmethode getroffen werden, welche BIELING für den Nachweis der intramolekularen Atmung bei Bakterien angegeben hat. Sie beruht auf der Nitroreduktion von Anthrachinon. BIELING selbst empfiehlt sie für die Viruszüchtung. Bei den Filtrationsformen muß aber die Beobachtungszeit erheblich verlängert werden, weil die Vermehrung der Körnchen in Übereinstimmung mit HAAG nur äußerst langsam nach vielen Tagen (mindestens 14 Tage!) vor sich geht. Wir haben tatsächlich die Nitroreduktion von Anthrachinon durch unsere Filtrationskulturen verfolgen können, welche sich in einer Rotfärbung der Kulturen verrät. Die Kontrollversuche, welche teilweise keine Zusätze, teilweise mit den oben erwähnten alten unbeimpften Serumbouillon vorgenommen wurden, behielten ihre Eigenfarbe.“ „Ungewollte Bodensätze, welche durch eine Eiweißausfällung bedingt waren, wurden somit richtig bewertet. Ferner schlossen die häufig ändernde Pleomorphie des Bodensatzes und der wiederholte Nachweis der intramolekularen Atmung mit der Nitroanthrachinonmethode nach BIELING jeden Irrtum aus.“

Eigene Versuche ließen jedoch die Brauchbarkeit der Nitroanthrachinonprobe für diesen Zweck sehr bezweifeln. Als Nitroanthrachinonpräparate wurden untersucht:

1. Nitroanthrachinon Hollborn. Es handelt sich bei diesem Präparat nach Auskunft der Firma um ein Gemisch von Nitroanthrachinon-Sulfosäuren.

2. Es wurde ein Präparat verwandt, das Herr Dr. LUDWIG von der *I.G. Farbenindustrie Höchst* dankenswerterweise zur Verfügung stellte. Es handelt sich um 1-Nitroanthrachinon 7-sulfosaures Natrium (BIELING'sches Präparat). Die eigenen Versuche wurden genau nach der BIELING'schen Vorschrift vorgenommen. Zu alkalischer Fleischwasserbouillon und Serumbouillon und zu ihren Verdünnungen 1:1 und 1:3 mit physiologischer Kochsalzlösung wurden im Verhältnis 1:4 sowohl sterile als auch nicht sterilisierte Lösungen der beiden Nitroanthrachinone in destilliertem Wasser 1:50 zugesetzt. Die in den Serumbouillon- und Bouillonverdünnungen auftretenden Ausfällungen, zum Teil stäbchenförmig in Bakteriengröße, waren bei dem I.G.-Präparat etwas stärker. Die Nitroanthrachinonröhrchen wurden zunächst einige Tage im Brutschrank bei 37° gehalten, dann bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dabei zeigte sich, daß in jedem Falle alle Röhrchen eine rötliche Färbung annahmen, und zwar die Bouillon- und die Serumbouillonverdünnungen nach dem Grad ihrer Verdünnungen weniger. Die Rotfärbung nahm im Laufe der Zeit in allen Röhrchen immer mehr zu. Es fiel auf, daß nach 3 Wochen ein Röhrchen mit einer Serumbouillonverdünnung mit Kochsalz 1:1 deutlich stärker rotgefärbt

war, als an sich der Verdünnung der Serumbouillon entsprach. Es konnte aber in diesem Röhrchen, wie übrigens auch in allen anderen, die mit nicht sterilisierter Nitroanthrachinonlösung angesetzt worden waren, kein Bakterienwachstum festgestellt werden. Nach den geschilderten Versuchen mit zwei Nitroanthrachinonproben muß auch in Bestätigung der BIEHLINGSchen Warnung vor unspezifischen Nährbödenfärbungen die Nitroanthrachinonmethode in der von LODENKÄMPER angegebenen Art abgelehnt werden. In den eigenen Versuchen trat in jedem Fall im Laufe der Zeit in sicher sterilen Bouillon- und Serumbouillonröhrchen eine ganz deutliche und erhebliche Rotfärbung ein, die dem Gehalt an reduzierenden Substanzen, wie er sich aus der Verdünnung ergab, entsprach. Also selbst, wenn man Differenzen in der Rotfärbung als Beweis heranziehen wollte, so muß die Differenz an reduzierendem Material, die durch eine vielleicht nicht geringe Impfmenge eingebracht wird, Berücksichtigung finden. Wie man die LODENKÄMPERSchen Angaben, daß bei seinen Kontrollversuchen die Röhrchen ihre Eigenfarbe behielten, mit den oben mitgeteilten Befunden erklären kann, nach denen Nitroanthrachinonzusatz selbst bei Bouillon und Serumbouillon in Verdünnungen bis 1:3 starke Rotfärbung ergab, bleibt zunächst unverständlich.

Wenn so leider die Atmungsprobe auch nicht als ein Indicator für das Leben in Trübungen und Bodensätzen, die filtrierbare Bakterienformen enthalten sollen, verwendet werden kann, so wäre doch vielleicht eine Prüfung auf fermentative Leistungen von Nutzen und Erfolg versprechend. Dazu dürften die Spaltungen der einzelnen Zuckerarten und die Prüfung auf Gelatineverflüssigung heranzuziehen sein.

Wenn im Vorstehenden versucht wurde, die augenfälligsten Fehlermöglichkeiten beim Arbeiten mit filtrierbaren Bakterienformen aufzuführen, so muß fast erwartet werden, daß von Anhängern der Hypothese der filtrierbaren Bakterienformen vielleicht die Einwände als zu weitgehend oder zu gesucht hingestellt werden, vielleicht aber auch als so primitiv, daß sie selbstverständlich bei jeder Arbeit schon Berücksichtigung fanden. Aus eingehenden eigenen, im wesentlichen unveröffentlichten, Untersuchungen und aus dem Studium der Literatur sowie aus Mitteilungen von seiten anderer Untersucher, haben alle erwähnten Fehlerquellen tatsächlich beim experimentellen Arbeiten auch zu Fehlern Anlaß gegeben. Die Möglichkeiten, sich vor derartigen Fehlern zu schützen, bestehen einzig und allein in der Durchführung weitestgehender Blindversuche und Kontrollversuche. Wenn dadurch auch die Zahl der eigentlichen Versuche nicht allzu hoch sein kann, so müssen planmäßig durchgeführte, und zwar auf längere Zeit ausgedehnte Filtrationsversuche doch einmal zu einer Klärung des gesamten Fragenkomplexes führen. Dabei wäre es dringend zu wünschen, daß Stämme, die nach Auffassung eines Autors filtrierbare Formen zeigen, anderen zur Nachprüfung zur Verfügung gestellt werden. Seit den ersten Publikationen, z. B. seit FONTÈS, sind praktisch keine Fortschritte zu verzeichnen. Es wird heute wie damals festgestellt, daß bei irgendeinem Stamm nach einer besonderen Behandlung filtrierbare Formen auftreten, und daß diese Befunde nicht mit Regelmäßigkeit zu erheben sind. Irgendwelche Versuche, in der Erforschung des Wesens der hypothetischen filtrierbaren Formen weiter zu kommen, stehen immer noch aus. Wenn es tatsächlich filtrierbare Bakterienformen gibt, dann ist ihr Nachweis nicht so einfach, wie die meisten positiven

Publikationen auf diesem Gebiet es hinstellen. Die Fragestellung an sich erscheint jedoch von so großer Wichtigkeit, daß auch nach negativ verlaufenden Nachprüfungen von einzelnen Seiten nicht der Versuch aufgegeben werden sollte, zu positiven Ergebnissen zu kommen. Sollten diese Versuche aber von allgemeinerem Wert sein, dann ist es notwendig, die gesamte Versuchstechnik derart auszugestalten, und durch Kontrollen zu sichern, daß zumindest die oben angedeuteten Fehlermöglichkeiten mit Sicherheit ausgeschaltet werden können. Wenn auch nach den für das Auftreten filtrierbarer Formen entwickelten Theorien bestimmte jahreszeitliche oder meteorologische Vorbedingungen gegeben sein müssen, so ist doch die erste Voraussetzung, daß reproduzierbare Versuchsergebnisse erhalten werden. Es dürfte sehr zweckmäßig sein, wenn Autoren, die von dem Vorliegen filtrierbarer Stadien bei bestimmten Bakterienstämmen überzeugt sind, diese Stämme unter genauester Angabe der eigenen Methodik in Parallelversuchen auch zu gleicher Zeit an anderer Stelle untersuchen lassen. Die Beweiskraft gleichlautender, aber an verschiedener, voneinander unabhängiger Stelle gewonnener Ergebnisse wird dann auch eher zu einer allgemeineren Nachprüfung Veranlassung geben. Der Verfasser ist selbst prinzipiell gerne bereit, derartige Parallelversuche in seinem Laboratorium durchzuführen.

Literatur.

- ALMQUIST, E.: Studien über filtrierbare Formen in Typhuskulturen. Zbl. Bakter. I Orig. **60**, 167 (1911).
- ASHESHOV, I. N.: A simple method for the sterile filtration of small amounts of fluid. J. Bacter. **36**, 197 (1938).
- BACH, D.: Sur l'emploi des creusets à plaque de verre fritté pour la détermination pondérale des bactéries. Étude de développement du staphylocoque doré. Bull. Sci. pharmacol. **44**, 479 (1937).
- BARUS, C.: Remarks on Colloidal Silver. Amer. J. med. Sci. **48**, 451 (1894).
- BAUMGARTNER, J. G.: Heat sterilised reducing sugars and their effects on the thermal resistance of bacteria. J. Bacter. **36**, 369 (1938).
- BECHHOLD, H.: Durchlässigkeit von Ultrafiltern. Z. physiol. Chem. **64**, 328 (1938).
- u. K. SILBEREISEN: Herstellung weitporiger Ultrafilter. Biochem. Z. **199**, 1 (1928).
- BERRY, H.: Sterilisation Technique. Pharmaceut. J. **82**, 61 (1936).
- Bacterial filtration. Pharm. J., July—Dec. **1937**, 267, 294.
- BIELING, R.: (1) Eine Methode zur quantitativen Bestimmung der Atmung von Mikroorganismen und Zellen. Zbl. Bakter. I Orig. **90**, 49 (1923).
- (2) Untersuchungen über die intramolekulare Atmung von Mikroorganismen. Z. Hyg. **100**, 270 (1923).
- BIGELOW, S. L. and F. E. BARTELL: The size of the pores in porcelain and osmotic effects. J. amer. chem. Soc. **31**, 1174 (1909).
- BITTER, H.: Die Filtration bacterientrüber und eiweißhaltiger Flüssigkeiten durch Kieselfilter. Z. Hyg. **10**, 155 (1891).
- BJERRUM, N. u. E. MANEGOLD: (1) Über Kollodiummembranen. I. Mitt. Darstellung gleichmäßiger Membranen und ihre Charakterisierung.
- (2) Über Kollodiummembranen. II. Mitt. Der Zusammenhang zwischen Membranstruktur und Wasserdurchlässigkeit.
- BRONFENBRENNER and MUCKENFUSS: On the Filtrability of Bacteria. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 371 (1927).
- BROWN, A.: Two new filters, using the SEITZ E. K. sterilizing pads. J. Labor. a. clin. Med. **24**, 990 (1939).
- CANTOR, M.: Über Kapillaritätskonstanten. Ann. Physik (N. F.) **47**, 399 (1892).

- CHAMBERLAND: Sur un filtre donnant de l'eau physiologiquement pure. C. r. Acad. Sci. Paris **99**, 247 (1884).
- CHOPRA, R. N. and A. C. ROY: The effect of SEITZ filtration on haemolysins and the components of a haemolytic system. Indian J. med. Res. **26**, 303 (1938).
- CHRISTIANSEN, W.: Sterilisieren von Arzneilösungen durch Filtration. Pharmaz. Z.halle Dtschl. **78**, 593 (1937).
- CLAUBERG, K. W.: Ist der Typhusbacillus filtrierbar? Zbl. Bakter. I Orig. **113**, 517 (1929).
- CORTI, P., O. A. ROSSI y H. B. DASTUGUE: La Esterilización de las Soluciones de Glucosa por Filtración. Rev. Asoc. bioquim. argent. **4**, 11 (1939).
- DAMM, H.: Diskussionsbemerkung. Rep. Proc. II. internat. Congr. Microbiol. **1936**, 222.
- ELFORD, W. J.: The sizes of viruses and bacteriophages, and methods for their determination. Handbuch der Virusforschung, Bd. I, S. 126. Wien 1938.
- and J. D. FERRY: The calibration of graded collodion membranes. Brit. J. exper. Path. **16**, 1 (1935).
- P. GRABAR and J. D. FERRY: Graded collodion membranes for bacteriological studies. Brit. J. exper. Path. **16**, 583 (1935).
- ENDERLEIN, G.: Bakterien-Cyclogenie, Prolegomena zur Untersuchung über Bau, geschlechtliche und ungeschlechtliche Fortpflanzung und Entwicklung der Bakterien. Berlin u. Leipzig 1925.
- ENGELHARDT, C.: Bakterienfilter für biologische Arbeiten. Z. ges. Brauwesen **60**, 45 (1937).
- ERBE, F.: Blockierungsphänomene bei Ultrafiltern. Kolloid-Z. **59**, 32, 195 (1932).
- Die Bestimmung der Porenverteilung nach ihrer Größe in Filtern und Ultrafiltern. Kolloid-Z. **63**, 277 (1933).
- ESMARCH, E. v.: Über kleinste Bakterien und das Durchwachsen von Filtern. Zbl. Bakter. I Orig. **32**, 561 (1902).
- FOLPMERS, J. A.: Over het kweken en differentieeren van tuberkelbacillen uit huidtuberculose. Diss. Groningen 1938.
- FONTÈS, A.: Bemerkungen über die tuberculoese Infection und ihr Virus. Mem. Inst. Cruz (port.) **2**, 141 (1910).
- FROBISHER, M. jr.: On the action of Bacteriophage in producing filtrable formes and Mutations of Bacteria. J. inf. Dis. **42**, 461 (1928).
- FROLA, G.: Sulla migrazione dei germi attraverso gli ultrafiltri. Boll. Ist. sieroter. milan. **12**, 685 (1933).
- GEFFCKEN, W. u. P. H. PRAUSNITZ: Über die Eigenschaftsprüfung von Laboratoriumsgläsern und über einige für die Mikrochemie geeignete Formen solchen Gläser. Österr. chem. Ztg. **1937**, 426.
- GRABAR, P.: Appareil pour ultrafiltration sous pression. C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 70 (1934).
- GUNNISON, J. B. and M. S. MARSHALL: Adsorption of bacteria by inert particulate reagents. J. Bacter. **33**, 401 (1937).
- HAAG, F. E.: Der Milzbrandbazillus, seine Kreislaufformen und Varietäten. Arch. f. Hyg. **98**, 271 (1927).
- HALBERSTADT, S.: La porosité des bougies CHAMBERLAND. C. r. Soc. Biol. Paris **130**, 1021 (1939).
- HAUDUROY, P.: Les ultravirus et les formes filtrantes des microbes. Paris 1929.
- HELMHOLTZ, H.: Über das Wesen der Fäulniss und Gährung. Arch. Anat., Physiol. u. wiss. Med. **1843**, 453.
- HENNYEY, E. v.: Untersuchungen über die Gebrauchsfähigkeit von Bakterienfiltern. Zbl. Bakter. I Orig. **140**, 74 (1937).
- D'HÉRELLE, F.: Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. C. r. Acad. Sci. Paris **165**, 373 (1917).
- HERSHEY, A. D.: Factors limiting bacterial growth. 5. Fractional sedimentation of Shigella. J. Bacter. **38**, 485 (1939).
- HERRMANN, A.: Beiträge zur Frage der Oligodynamie (Katadyn und Elektro-Katadyn). Diss. Eidgen. Techn. Hochschule Zürich 1934.
- HETTCHÉ, O. u. A. SCHWAB: Neues Verfahren zur Keimzahlbestimmung der Luft. Arch. f. Hyg. **123**, 239 (1940).
- HOEK, H.: (1) Porenweite und Wirkungsweise der BERKEFELD-Filter. Chem. Fabrik **1**, 645 (1928).

- HOEK, H.: (2) Abhängigkeit der Bakteriendichtigkeit von der Porengröße bei BERKEFELD-Filtern. Chem. Fabrik **3**, 249 (1930).
- HOFMANN, P.: Über die Brauchbarkeit der Jenaer Glasfilter zur keimfreien Filtration. Zbl. Bakter. I Orig. **140**, 1 (1937).
- HOFSTÄDTER: Über das Eindringen von Bakterien in feinste Capillaren. Arch. f. Hyg. **53**, 205 (1905).
- HOHN, J.: Ein neuer Einährboden zur Tuberkelbacillenkultur (Substrat 4) und ein einfacher Verschuß für die Eiröhrchen (KAPSENBERG-Kappe). Zbl. Bakter. I Orig. **145**, 145 (1939).
- JANDER, G. u. J. ZAKOWSKI: Membranfilter, Cella- und Ultrafeinfilter. Leipzig 1929.
- JOHNSTON, D. L.: A simple apparatus for filtering small amounts of fluid. J. of Path. **31**, 590 (1928).
- KAPSENBERG, G.: (1) Ein System von Apparaten für das selbsttätige Filtrieren, Auswaschen und Extrahieren. Kolloid-Z. **86**, 18 (1939).
- (2) Eine „Kulturkappe“ an Stelle des Wattepfropfens. Zbl. Bakter. I Orig. **146**, 81 (1940).
- KENDALL, A. I.: Züchtung von Bakterien in filtrierbarem Zustand. Klin. Wschr. **12**, 337 (1933).
- KLEBS, E.: Die Ursache der infectiösen Wundkrankheiten. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1**, 241 (1871).
- KLIENEBERGER, E.: Über die Brauchbarkeit unserer Züchtungsverfahren für bakterielle Umwandlungsstudien. Zbl. Bakter. I Orig. **126**, 278 (1939).
- KNÖLL, H.: (1) Kapillarsysteme an der Grenzfläche Gas—Flüssigkeit. Kolloid-Z. **86**, 1 (1939).
- (2) Zur Methode der Bestimmung der maximalen Porenweite von Filtern. Kolloid-Z. **90**, 189 (1940).
- (3) Ein Beitrag zur Prüfung von Bakterienfiltern. Z. Hyg. **121**, 298 (1939).
- (4) Über Porenweite, Struktur und Eigenschaften von Chinhydron-Kolloidmembranen. Zbl. Bakter. I Orig. **143**, 480 (1939).
- (5) Filtrationsversuche mit einem neuen Gerät zur Bakterienfiltration. Zbl. Bakter. I Orig. **146**, 273 (1940).
- (6) Beitrag zur Herstellung und zur Frage der Notwendigkeit sterilen destillierten Wassers. Arch. Pharmaz. **278**, 212 (1940).
- KNORR, M.: Ein Weichfilter aus Kieselgur. Mitt. Zentralverb. Desinfekt. u. Hyg. **6** (1921).
- KOCH, R.: Zur Ätiologie des Milzbrandes. Mitt. ksl. Gesdh.amt. **1**, 49 (1881).
- KRAMER, S. P.: (1) The Filtrability of Bacteria. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **42**, 448 (1939).
- (2) Bacterial filters. J. inf. Dis. **40**, 343 (1927).
- LAILAW, P. P. and W. J. ELFORD: A new group of filtrable Organisms. Proc. roy. Soc. Lond. **120**, 292 (1936).
- LAUGH, E. P.: Retention of Dichromate by Glassware. Ind. Engin. Chem., Anal. Ed. **6**, 111 (1933).
- LINON: De la sterilisation des filtres CHAMBERLAND par l'étuve Geneste et Hercher. Arch. Méd. mil. **1891**, 406.
- LODENKÄMPER, H.: Beitrag zur Technik der Herstellung von Kolloidumfiltern. Zbl. Bakter. I Orig. **139**, 214 (1937).
- Filtrationsversuche mit Typhusbacillen. Zbl. Bakter. I Orig. **146**, 155 (1940).
- u. W. KALLINICH: Entwicklungsstudien an Vibrionen. I. Mitt. Zbl. Bakter. I Orig. **142**, 376 (1938).
- LÖFFLER u. FROSC: Bericht der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. Zbl. Bakter. I Orig. **23**, 371 (1898).
- LÖHNIS, P.: Studies upon the life cycles of the Bacteria. Part I Review of the literatur. Mem. National Acad. Sci. **16**, 195 (1922).
- MANEGOLD, E., S. KOMAGATA u. E. ALBRECHT: Die Kanalzahl-Verteilungskurve für poly-capillare Kanalsysteme. (Theoretischer Teil.) Kolloid-Z. **93**, 166 (1940).
- u. SOLF: Über Kapillarsysteme XIX/3. Das effektive Hohlraumvolumen in verzweigten Kanalsystemen. Kolloid-Z. **81**, 36 (1937).
- MEHNER, W.: Gasausscheidung als Ursache des Filtereffektes. Chem. Fabrik **10**, 2 (1937).
- MEYERINGH, H.: Über Bakterienfiltration mit ZSIGMONDY-BACHMANN-Filtern (Membranfiltern). Z. Hyg. **97**, 116 (1922).

- MILNE, G. R.: The Filtration of Micro-Organisms through Paper and through Sinter Glass. J. roy. Technical College Glasgow 4, 417 (1938).
- MORTON, H. E. and E. J. CZARNETZKY: The application of sintered (fritted) glass filters to bacteriological work. J. of Bacter. 34, 461 (1937).
- MURGIA, A.: Sulle piastre filtranti di vetro „Jena“. Ann. Igiene 1940, 169.
- NETH, W.: Beiträge zur Kenntnis der modernen Filtergeräte und der Filtrationserscheinungen. Diss. Techn. Hochschule Stuttgart 1927.
- NICHOLIS, E. E.: A study of the organisms recovered from filtrates of cultures of the hemolytic streptococci. J. inf. Dis. 62, 300 (1938).
- NOCARD et ROUX: Le microbe de la peripneumonie. Ann. Inst. Pasteur 12, 240 (1898).
- NORDMEYER, H.: Über Wasserfiltration durch Filter aus gebrannter Infusorienerde. Z. Hyg. 10, 145 (1891).
- OTTO, R. u. H. MÜNTER: Nachweis des bakteriophagen Lysins. Handbuch der mikrobiologischen Technik II. Berlin u. Wien 1923.
- PASTEUR et JOUBERT: (1) Étude sur la maladie charbonneuse. C. r. Acad. Sci. Paris 84, 900 (1877).
— (2) Charbon et septicémie. C. r. Acad. Sci. Paris 85, 101 (1877).
- PEASE, D.: The insect menace in the bacteriology laboratory. J. of Bacter. 33, 619 (1937).
- PERAGALLO, I.: (1) Experimentelle Untersuchungen über die zur keimfreien Filtration dienenden Filterkerzen. Zbl. Bakter. I Orig. 137, 465 (1939).
- PERAGALLO, J.: Ricerche sperimentali sui filtri di porcellana argentizzata, autosterilizzanti. Ann. Igiene 1940, 113.
- PERINI, P. E.: Bemerkungen über die Verwendung von Filterkerzen. Zbl. Bakter. I Orig. 137, 472 (1936).
- PINNER, M.: IV. Atypical acid-fast organisms. II. Some observations on filtration experiments. J. Bacter. 25, 576 (1933).
- PISA, M.: Versuche zur Porenstatistik und Siebwirkung bei Ultrafiltern und tierischen Membranen. Kolloid-Z. 63, 139 (1933).
- PRAUSNITZ, P. H.: Kolloidtechn. Sammelreferat XVII. Filtration im Laboratorium. Kolloid-Z. 50, 77, 167 (1930).
- PÜSCHEL, J.: Die oligodynamische Wirkung als Fehlerquelle beim bakteriologischen Arbeiten. Klin. Wschr. 12 1933, 1333.
- PUNTONI, V.: Inquinamento causato da Acari simulate una Virulentazione del BCG. Bull. Atti Acad. Med. Roma 57, 300 (1931).
- ROSENTHAL, W.: (1) Filtration und Ultrafiltration zur Darstellung von Bakterienprodukten und von ultravisiblem Virus. Handbuch der mikrobiologischen Technik, Bd. 3, S. 1969—2134. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1924.
— (2) Methoden zum Nachweis der filtrierbaren und unbekanntenen Virusarten. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 9, S. 827—896. Jena: Gustav Fischer und Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- SANDER, F.: Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechselforgänge. Erg. Hyg. 21, 338 (1938).
- SANDERS, M.: Studies on the cultivation of the virus of lymphogranuloma venereum. J. of exper. Med. 71, 113 (1940).
- SEIFFERT, G.: (1) Filtrable Mikroorganismen in der freien Natur. Zbl. Bakter. I Orig. 140, 167 (1937).
— (2) Über das Vorkommen filtrabler Mikroorganismen in der Natur und ihre Züchtbarkeit. Zbl. Bakter. I Orig. 139, 337 (1937).
- SEIGNEUR, R.: Variations de la charge électrique des germes au cours du développement de leurs cultures. C. r. Soc. Biol. Paris 128, 135 (1938).
- SEKERA, F.: Die Strukturanalyse des Bodens. Bodenkde u. u. Pflanzenernährg 6, 259 (1938).
- SIMON, A. u. W. NETH: Über Filtrationserscheinungen. Z. anorg. u. allg. Chem. 168, 221 (1927).
- SCHAUDINN, F.: Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochaete. Arb. ksl. Gesdh.amt. 20, 387 (1904).
- SCHMIDT, O.: Über Dimorphie bei Milzbrand-, Wurzelbazillen und Sarcinen. Z. Hyg. 115 54 (1933).

- SCHMIDT, P.: Über den Mechanismus der Bakterienfiltration mit BERKEFELD-Filtern. *Z. Hyg.* **65**, 423 (1910).
- SCHMIDT-KEHL, L.: (1) Der Formwechsel der Sarcinen. *Arch. f. Hyg.* **103**, 235 (1930).
— (2) Über Filtrierbarkeit und Größe des *Bacterium coli*. *Arch. f. Hyg.* **111**, 307 (1934).
- SCHMIDT-LANGE, W. u. W. HEPP: Über Filtrierbarkeit und Formveränderung bei Bakterien der Typhusgruppe. *Arch. f. Hyg.* **121**, 209 (1939).
- SCHMITTHENNER, F.: Weinentkeimung auf kaltem Wege durch Filtration. Ein neues Verfahren zur Behandlung krankheitsgefährdeter Weine. Festschrift zum 50jährigen Jubiläum der höheren Staatl. Lehranstalt zu Geisenheim a. Rh.
- SCHNURMANN, R.: Zur Ermittlung der Porenweite keramischer Filter und von Glasfiltern durch die Systeme „Luft-Flüssigkeit“ und „Flüssigkeit-Flüssigkeit“. *Kolloid-Z.* **87**, 127 (1939).
- SCHÖFER, H.: Über das Verhalten von pathogenen Keimen in Kleinfiltern. *Zbl. Bakter. I Orig.* **10**, 647 (1893).
- SCHRÖDER, H.: Über Filtration der Luft in Beziehung auf Gährung, Fäulnis und Krystallisation. *Ann. Chem. u. Pharmaz.* **117**, 273 (1861).
- u. TH. v. DUSCH: Über Filtration der Luft in Beziehung auf Fäulnis und Gärung. *Ann. Chem. u. Pharmaz.* **89**, 232 (1854).
- SCHWENKE, B.: Die keimfreie Filtration in Apothekenbetrieben. *Pharmaz. Ztg* **30**, 439 (1931).
— Sterilfiltration von Arzneilösungen mit Hilfe der Jenaer Glasfilter. *Dtsch. Apoth.ztg* **53**, 780 (1938).
- SZIGETI, A.: Die Filtration der fabrikmäßig in großen Mengen erzeugten Seren mit Hilfe eines Bakterienfilters. *Prag. Arch. Tiermed. Teil B* **8**, 147 (1928).
- TALENTI, M. e D. LEONARDI: Sulla cataforesi batterica. *Ann. Igiene* **1935**, 109.
- THIESEN, M.: Ein Manometer für hohen Druck. *Z. Instrumentenkd* **1**, 114 (1881).
- TIEGEL, E.: (1) Über die fiebererregende Eigenschaft des *Microsporon septicum*. Ein Beitrag zur Lehre von den fieberhaften Wundkrankheiten. *Diss. Bern* 1871.
— (2) Die Ursache des Milzbrandes. *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **1**, 275 (1871).
- THOMANN, J.: Über die Herstellung keimfreier wäßriger Arzneilösungen. *Helvet. pharmac. Acta* **13**, 39 (1938).
- TIRABOSCHI, C.: I filtri di porcelano d'amianto e la filtrazione delle aque potabili. *Ann. d'Igien. sper.* **15**, 623 (1905).
- VINCKE, E. u. H. E. NEVER: Untersuchungen über Blutersatzflüssigkeiten, II. *Z. exper. Med.* **106**, 23 (1939).
- VITIELLO, M.: Ricerche sulla carica elettrica di alcuni germi intestinali. *Giorn. Batter.* **24**, 49 (1940).
- WARNER, E. D., K. M. BRINCKHOUS, W. H. SEEGERs and H. D. SMITH: Further Experience with the Use of Thrombin as a Hemostatic Agent. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **41**, 655 (1939).
- WHITE: Sterilisation by Filtration. *J. Pharmacie* **133**, 355 (1934).
- WILENSKY, B. A.: *Biochem. Z.* **204**, 433 (1929).
- WITZMANN, H.: Beitrag zur Messung der Porosität von Filtern. *Chem. Fabrik* **12**, 345 (1939).
- WOKES, F.: An all-glass bacteria-proof filter. *Quart. J. Pharmacol.* **9**, 460 (1936).
- WOLLMAN, E. et E. WOLLMAN: Recherches sur le phénomène de Twort-d'Hérelle (Bacteriophage ou autolyse Hérédocontagieuse). *Ann. Inst. Pasteur* **60**, 13 (1938).

VII. Der REYNALSSche Diffusionsfaktor¹.

Von

H. SCHMIDT-Marburg.

(Aus dem Institut für experimentelle Therapie „EMIL V. BEHRING“, Marburg a. d. Lahn).

Inhalt.

| | Seite |
|--|-------|
| Einleitung | 365 |
| 1. Einwirkung des R. F. auf die Haut | 366 |
| 2. Einfluß des R. F. auf Granulationsgewebe | 367 |
| 3. Einfluß des R. F. auf bakterielle und Virusinfektionen | 368 |
| a) Bakterien | 368 |
| b) Virus | 369 |
| c) Giftstoffe | 369 |
| d) SHWARTZMANSches Phänomen (Resorptionsgeschwindigkeit). | 369 |
| 4. Vorkommen des R. F. in Hoden und in anderen Organen | 370 |
| 5. Vorkommen des R. F. in Bakterien | 371 |
| 6. Vorkommen des R. F. in anderen Substraten | 373 |
| 7. Die diffusionssteigernde Wirkung anderer Stoffe | 374 |
| 8. Beziehung des R. F. zu Tumoren | 374 |
| 9. Einfluß des R. F. auf die Permeabilität anderer Gewebe | 375 |
| a) Wirkung auf rote Blutzellen | 375 |
| b) Wirkung auf Seeigeleier | 376 |
| 10. Herstellung und Reinigung des R. F. | 376 |
| 11. Eigenschaften des R. F.-Substrates | 379 |
| a) Thermoresistenz | 379 |
| b) Antigene Wirkung | 379 |
| 12. Natur des R. F.; R. F. eine Mucinase (Hyaluronidase) | 381 |
| 13. Hydrolyse von Hyaluronsäure durch bakterielle Enzyme | 382 |
| 14. Beziehungen zwischen dem REYNALSSchen Diffusionsfaktor und der Hyaluronidase | 384 |
| 15. Nachweisverfahren: Prüfung in vivo, Prüfung in vitro. Technische Angaben: Synovialflüssigkeit. Herstellung von Mucin aus Synovialflüssigkeit. Gewinnung der Hyaluronsäure aus Synovialflüssigkeit. Herstellung von Mucin aus Nabelschnur. Herstellung von Mucin aus Glaskörper | 388 |
| Literatur | 391 |

Einleitung.

1928 veröffentlichte F. DURAN-REYNALS (23) die Wirkung eines aus normalem Tierhoden extrahierten Stoffes auf die Infektion von Kaninchen mit Neurovaccine. Diese Wirkung bestand in einer gesteigerten Ausbreitung des infektiösen Materials am Orte der Injektion dieses Stoffes. Da sich durch gleichzeitige Injektion von Farbstoffen mit diesem Hodenextraktstoff leicht nachweisen

¹ *Anmerkung:* Während der Drucklegung erschien von K. WALLENFELS [Angew. Chem. 54, Nr. 19/20, 234—237 (1941)] ein Übersichtsreferat über Mucinspaltende Fermente, das eine wertvolle Ergänzung dieser Arbeit darstellt.

läßt, daß der Farbstoff weiter ausgebreitet wird, seine Diffusion gewissermaßen erhöht wird, oder daß die Permeabilität des Hautgewebes vermehrt wird, so wurde dieser Stoff in der Folgezeit als Diffusionsfaktor oder Permeabilitätsfaktor bezeichnet. LEDINGHAM und BARRAT (64) schlugen vor, solange es nicht möglich ist, diesen Stoff seiner Natur nach sachlich zu bezeichnen, ihn REYNALSschen Faktor (R. F.) zu nennen, und wir wollen im folgenden der Einfachheit halber bei dieser Bezeichnung: R. F. bleiben. Es ist seitdem über diesen R. F. ein erhebliches Schrifttum entstanden, das bisher von DOUGLAS McCLEAN (74) und von DURAN-REYNALS (32) eine zusammenfassende Darstellung erfuhr. Da dem R. F. ein erhebliches biologisches Interesse zukommt, andererseits die bisherigen Arbeiten in Deutschland keine Beachtung fanden, so dürfte ein zusammenfassendes Referat über den REYNALSSchen Diffusionsfaktor angebracht sein.

1. Einwirkung des REYNALSSchen Diffusionsfaktors auf die Haut.

Die zuerst von DURAN-REYNALS beobachtete Aktivierung eines Infektes von Vaccinevirus (23) oder von Staphylokokken (36) durch Hodenextrakt, auf die wir weiter unten zurückkommen, ließ den Mechanismus dieser Wirkung völlig ungeklärt. Erst die Beobachtung von McCLEAN (72), der zufolge eine intracutan angelegte Quaddel von Hodenextrakt sehr viel schneller verschwindet als eine solche von nur NaCl-Lösung, erlaubte den Schluß, daß sich der wesentliche Vorgang in der Haut vollzieht und daß das Infektionsvirus selbst dabei nicht aktiv an der Infektiositätssteigerung beteiligt zu sein braucht. Das konnte von HOFFMAN und DURAN-REYNALS (55, 56) bestätigt werden. Wird Kaninchen-Vaccinevirus intravenös und der Hodenextrakt intracutan injiziert, dann entwickelt sich an den intracutanen Injektionsstellen Vaccineeffloreszenzen (55, 56). Dieses Verfahren ist nicht nur zum Nachweis des R. F. geeignet, sondern dürfte sich, wie der Referent vermutet, auch zum Nachweis von unbekanntem Virus eignen. Würde man z. B. Kaninchen ein unbekanntes Virus (z. B. von Pemphigus) intravenös geben und im Anschluß daran Hodenextrakt intracutan, dann könnte man auf der Haut lokalisierte Krankheitserscheinungen erzeugen. Analog gelang ROMANOFF (104) auch die Verstärkung allergischer Hautreaktionen durch Injektion von Pollenextrakt in die mit Hodenextrakt vorbehandelten Hautstellen bei Heufieberkranken. Auch das Umgekehrte ist möglich: Lokale Infizierung der Haut mit Vaccinevirus und Vergrößerung dieser Infektherde durch intravenöse Injektion von Hodenextrakt [McCLEAN (72)]. In gleicher Weise, wie das intravenös injizierte Virus durch die Wirkung des intracutan injizierten Hodenextraktes zur Lokalisation gelangt, ist es auch bei intravenös injizierten Farbstoffen, wie Methylen- oder Trypanblau (55, 56). Diese Verhältnisse haben große Ähnlichkeit mit Lokalisationserscheinungen intravenös injizierter Farbstoffe, wie sie bei Pneumonie, Encephalitis, experimenteller Tuberkulose, aber auch bei Entzündungen durch thermische Einwirkung, sowie durch Senföl, Aleuronat, Terpentin usw. von FRIEDHEIM (45), V. MENKIN (80, 81) u. a. beschrieben waren.

Jedenfalls ergab sich damit ein bequemes Nachweisverfahren für das Vorhandensein von R. F. in einer Flüssigkeit: Gleichzeitige Injektion von chinesischer Tusche (eventuell 1 : 2 verdünnt) oder besser von Trypanblau (0,75 % ige Lösung) (3). Die durch den R. F. bewirkte Permeabilitätssteigerung der Haut und die

dadurch bewirkte schnellere Diffusion der Farbstoffteilchen ist nicht durch eine Reaktion von seiten der Blut- oder Lymphgefäße bedingt, denn auch noch in der Haut eines Kaninchens 48 Stunden nach dessen Tod, in der also Gefäßreaktionen ausgeschlossen werden konnten, konnte die durch Hodenextrakt bedingte vermehrte Farbstoffdiffusion festgestellt werden (32, 42, 73).

Auf Wunsch von McCLEAN (75) hat W. T. ASTBURY die diffundierende Wirkung des R. F. auf kollagene Fasern, deren Quellung mikroskopisch feststellbar war, mittels Röntgenstrahlendiffraktion photographisch untersucht. Darnach erfolgt unter dem Einfluß des R. F. eine intramicrocellare Quellung, d. h. eine Quellung zwischen den einzelnen Proteinmolekülketten und nicht intermicrocellar also zwischen den Kettenbündeln.

Die Injektion des R. F.-haltigen Substrates ändert nicht die Art der Quellung, sondern steigert nur katalytisch die Geschwindigkeit, mit der diese stattfindet. Auf die Quellung von Gelatine hatte die R. F. keinen Einfluß.

Die dem R. F. eigenartige diffusionsfördernde Wirkung kann also nur da in die Erscheinung treten, wo sich intramicrocellar die betreffende quellbare Substanz vorfindet, auf die der R. F. einwirkt. Das steht, wie wir weiter unten sehen werden, im vollen Einklang mit der Auffassung des R. F. als einer „Mucinase“ und mit der Beobachtung, daß die „spreading“-Wirkung nur im Hautgewebe und da besonders in dem lockeren Bindegewebe der Schamgegend und der Achselhöhle [F. DURAN-REYNALS (32)] auftritt.

Jedenfalls ist nicht nur die Haut verschiedener Tierarten bezüglich der Leichtigkeit, mit der injizierte Farbstoffe, z. B. Tusche, sich ausbreiten, verschieden, sondern LURIE und ZAPPASODI (9, 68) glauben bei Kaninchen eine Geschlechtsgebundenheit festgestellt zu haben. Die Haut weiblicher Tiere ließ eine größere Ausbreitung von chinesischer Tusche oder Kaninchenhämoglobinslösung zu als die Haut männlicher Tiere und dieser Unterschied ließ sich durch Verabreichung von Hormon (THEELIN) nicht ausgleichen.

2. Einfluß des R. F. auf Granulationsgewebe.

Es sind schon mehrfach im Schrifttum Angaben über die granulations- und epithelisierungsfördernde Wirkung von Hodenparenchym und Hodenextrakt gemacht worden. Letzthin von NAGELL und LANGHANS (98). Der von diesen Autoren durch die Promonta in Hamburg bezogene Hodenextrakt war angeblich enteiweißend, so daß es unwahrscheinlich ist, daß die von NAGELL und LANGHANS beobachtete granulationsfördernde Wirkung des Extraktes auf den R. F. zurückgeführt werden kann, da letztere als nicht dialysabel und durch Trypsin zerstörbar, eiweißartig anzunehmen ist.

Das Granulationsgewebe als solches erlaubt einem injizierten Hodenextrakt die gleiche diffusionsfördernde Wirkung, kenntlich an der Ausbreitung von Tuscheilchen, zu entfalten, wie das Unterhautgewebe; nur ist der Effekt im ganzen etwas geringer, was COSENTINO (21) auf umfangreichere Phagozytose der injizierten Tuscheilchen im Granulationsgewebe im Vergleich zum normalen Hautgewebe zurückführt. An verbrannten Hautstellen ist die diffundierende Wirkung des Hodenextraktes, gemessen an der Verteilung von Tuscheilchen, gehemmt [TULLIO GIUFFRÉ (117)].

3. Einfluß des R. F. auf bakterielle und Virusinfektionen.

a) Bakterien.

Wie schon erwähnt, wird bei intravenöser Injektion von Vaccinevirus bei Kaninchen durch folgende intracutane Injektion von Hodenextrakt der Infekt an den Injektionsstellen der Haut lokalisiert (24). Wurde der Infekt intracutan gesetzt unter gleichzeitiger Mitinjektion von Hodenextrakt, so wurde dadurch der Infekt beträchtlich gesteigert (23), was DURAN-REYNALS mit J. SUÑER PI (36) auch mit Staphylokokken beobachtete. Z. INOUYÉ (59) hatte zwar unter Verwendung normaler Extrakte aus Darmschleimhaut, Niere, Leber und Muskel eine Verstärkung der durch Choleravibrionen bedingten Peritonitis beobachtet, aber, wenn auch, wie wir weiter unten sehen, neben dem Hoden auch manche andere Organe den R. F. enthalten, so überwiegt doch die Hodensubstanz an R. F.-Gehalt bei weitem und es ist unwahrscheinlich, daß INOUYÉs Beobachtungen ebenfalls auf die Wirkung von R. F. zurückzuführen sind. Wahrscheinlich handelt es sich um unspezifische Reizung der Peritonealserosa.

PIJOAN (100) prüfte zahlreiche andere pathogene und nicht pathogene Bakterien mit dem Ergebnis, daß besonders Thyphus-, Shiga-, Proteus X 19-, Gärtner-, Prodigiosus-, Colibacillen, sowie Tetrigenus- und Typ III-Pneumokokken durch Hodenextrakt eine Vermehrung der Infektiosität zu starker lokaler Läsion wie auch zu tödlichem Ausgang erfuhren. Einige dieser Bakterien können aber, wie wir weiter unten sehen, gelegentlich selbst R.F. bilden.

Nachdem bereits WALKER und HOFFMAN (118) berichtet hätten, daß bei Kaninchen die intracutane Injektion von humanen, bovinen und Vogeltuberkelbacillen zusammen mit Hodenextrakt weiter verbreitete pathologische Veränderungen im Gefolge hatte, sind THOMAS und DURAN-REYNALS (114, 115) diesen Dingen weiter nachgegangen. Danach werden die Hautläsionen bei Kaninchen und Meerschweinchen nach intracutaner Injektion von Tuberkelbacillen stark in ihrer Größe und Intensität durch die gleichzeitige Mischung des Inoculums mit Hodenextrakt gesteigert. Aber nur wenn von vorneherein virulente Stämme benutzt werden, dann aber bei sehr kleinen Infektmengen, kam es zu einer sich weit ausbreitenden und schnell fortschreitenden Erkrankung. CAPORALE (9) zeigte, daß der R. F. die Ausbreitung von Geflügeltuberkelbacillen beim infizierten Hund, Kaninchen und Huhn erleichtert.

Die Hautreaktionen tuberkulöser Meerschweinchen auf Tuberkuloprotein (MA 100) wurden durch den Zusatz von Hodenextrakt stark im Umfang vergrößert, aber dementsprechend auch stark in ihrer Intensität verringert. Der toxische Effekt größerer Tuberkuloproteinmengen wurde jedoch durch Hodenextraktzusatz nicht geändert.

Die Dispergierung der Tuberkelbacillen in der Haut tuberkulöser Kaninchen führte durch Hodenextraktzugabe zu einer Verstärkung des KOCHSchen Phänomens, dem jedoch eine Ausbreitung der Zweitinfektion auf die inneren Organe nicht folgte.

Tuberkulöse Kaninchen, die zweimal tote Tuberkelbacillen mit Hodenextrakt injiziert erhalten hatten, waren gegenüber einer Infektion resistenter als die Tiere, die unter gleichen Bedingungen statt Hodenextrakt NaCl-Lösung bekommen hatten. Auch die durch Superinfektion tuberkulösen Meerschweinchen vermittelte Resistenz war gesteigert, wenn die intradermale Reinfektion mit Hodenextrakt erfolgt war. Die parenterale Injektion einer größeren Menge von

Hodenextrakt bei bereits intradermal tuberkulös infizierten und erkrankten Meerschweinchen hatte keine vermehrte Ausbreitung des Infektes auf innere Organe zur Folge.

Von diesen Feststellungen erscheint besonders wichtig, daß die immunisierende Wirkung toter Tuberkelbacillen durch den Zusatz von Hodenextrakt verstärkt wird. Auch ohne Hodenextraktinjektion scheint die Haut tuberkuloseempfindlicher Kaninchenrassen eine weitere Ausbreitung von intracutan injizierter Tusche zuzulassen als die Haut resistenterer Kaninchen [LURIE (67)]. Bei weiblichen Tieren ist Tuberkulose verbreiteter als bei männlichen, ob aber die schon oben erwähnte geschlechtsgebundene bessere Diffundierbarkeit der weiblichen Kaninchenhaut [LURIE und ZAPASODI (68)] für die geringere Resistenz der weiblichen Tiere gegen Tuberkulose mit verantwortlich ist, lassen die genannten Autoren dahingestellt.

b) Virus.

Was Virusinfektionen betreffen, so liegt es nahe, die eingangs erwähnten Beobachtungen bei der Vaccineinfektion zu verallgemeinern und soweit untersucht, liegen Beobachtungen über die die Infektiosität steigernde Wirkung des R. F. vor bei der experimentellen Poliomyelitis [R. THOMPSON (116)] bei Herpes, der vesiculären Stomatitis der Pferde und der BORNASchen Krankheit [D. C. HOFFMAN (54)] und bei der equinen Encephalomyelitis [B. W. HOWITT (58)]. In letzterem Falle hatte der R. F. keinerlei stimulierende Wirkung, wenn das Virus mit Hodenextrakt Meerschweinchen parenteral gegeben wurde, wohl aber bei der intracerebralen Injektion bei Kaninchen.

Letzthin hat W. McDOWELL HAMMON (79) anscheinend mit Erfolg versucht, mit Hilfe des R. F. das Poliomyelitisvirus in Rattenpassagen fortzuführen.

c) Giftstoffe.

Was die Einwirkung des R. F. auf Giftstoffe betrifft, soweit diese nicht selbst R. F. enthalten (s. unten), so hatten HOFFMAN und DURAN-REYNALS (55, 56) festgestellt, daß Hodenextrakt die Wirkung von subcutan injiziertem Tetanustoxin nicht förderte, daß der R. F. aber auch auf die lokale Reaktion durch Coliendotoxin ohne Einfluß war. McCLEAN (72) hatte behauptet, daß Hodenextraktzugabe die Nekrose bei der intracutanen Injektion von Di.-Toxin verstärkt. McCLEAN hat daraufhin in allen seinen weiteren Versuchen zur Messung der Wirkung des R. F. das Di.-Toxin benutzt, dessen allgemeine Wirkung auf den Organismus er durch eine entsprechende Antitoxininjektion aufhob. Einzelheiten seiner Technik finden sich weiter unten im Abschnitt über Nachweisverfahren. DURAN-REYNALS (28) hat sich von der Brauchbarkeit des Di.-Toxins für diese Zwecke nicht überzeugen können und ebensowenig der Referent bei der Arbeit von O. VON BEHRING (3). Wenn ein hautschädigendes Agens mit Hodenextrakt injiziert wird, so wird dessen schädigende Wirkung als solche nicht geändert, aber durch die Vergrößerung der Fläche wird die lokale Intensität herabgesetzt und unter Umständen zum Verschwinden gebracht.

Beim

d) SHWARTZMANSchen Phänomen

verursacht die präparierende intracutane Injektion von z. B. Typhusendotoxin noch keine capilläre Permeabilitätsänderung, denn eine später gegebene intra-

venöse Injektion von Trypanblau läßt keinen Farbstoffaustritt erkennen, wie das z. B. bei intracutaner Injektion von Hodenextrakt der Fall wäre. Läßt man aber der präparierenden Hautdosis später eine intravenöse Injektion von Typhustoxin und kurz darauf eine intravenöse Trypanblauinjektion folgen, dann kommt es nach Versuchen von BIER und PLANET (4, 5, 6) 3—4 Stunden später zum Austritt von Farbstoff im Gebiete der toxischen Gewebsveränderung, aber wegen des hämorrhagischen Charakters derselben ist der Farbstoffaustritt nicht zu erkennen, was F. M. BURNET (8) veranlaßt hatte, eine Permeabilitätsänderung der Capillaren beim SHWARTZMANSchen Phänomen abzulehnen. Aber der Farbstoffaustritt ist, wie BIER und PLANET zeigten, deutlich von der Innenseite der Haut am getöteten Tier nachweisbar.

Das SHWARTZMAN-Phänomen erfährt durch den R. F. eine Steigerung seiner Intensität, wenn der präparierenden intracutanen Toxininjektion Hodenextrakt zugefügt wird [O. BIER (4), F. DURAN-REYNALS (28)].

SHWARTZMAN (107) stellte selbst fest, daß bei der Injektion eines bakteriellen Toxins zusammen mit Hodenextrakt in die Arterien des einen Kaninchenohres das Gewebe dieses Ohres schnell durch das Toxin „präpariert“ wird, so daß die schon 2 Stunden später erfolgende Injektion des Toxins in die Vene des anderen Ohres das typische hämorrhagische Phänomen in dem vorbehandelten Ohr auslöst. SHWARTZMAN konnte den gleichen Effekt erzielen, wenn er statt Hodenextrakt lokale Wärme einwirken ließ, nicht aber, wenn er das Toxin allein injizierte oder mit der Einwirkung von Kälte, Xylol, Urethan, Pilocarpin, Histamin u. a. kombinierte. Dieser Versuch von SHWARTZMAN zeigt besonders die verstärkende Wirkung des Hodenextraktes auf die Capillarwandschädigung durch bakterielle Toxine.

In diesem Zusammenhang ist von besonderem Interesse, daß die *Resorptionsgeschwindigkeit* von subcutan injiziertem Antitoxin durch Zugabe von Hodenextrakt verdoppelt wird [McCLEAN und MORGAN (77)]. Aber der Hodenextrakt hat diese Wirkung auf intramuskulär gegebenes Antitoxin nicht, wie auch der intravenös gegebene Extrakt auf subcutan gegebenes Antitoxin ohne Einfluß war [McCLEAN, MORGAN und FAVILLI (78)]. Es ist im Hinblick auf die weiter unten erörterte Fermentnatur des R. F. interessant, daß hier festgestellt wurde, daß dem R. F. keine Wirkung auf die Permeabilität des Muskelgewebes zukommt. Es ist zwar anzunehmen, daß subcutan gegebenes Toxoid durch mitinjizierten R. F. beschleunigt resorbiert wird, aber im Anbetracht der bald vorübergehenden Wirkung des R. F. auf das Hautgewebe und der zu immunisierenden Wirkung des Toxoides notwendigen Zeit, ist verständlich, daß die obigen Autoren (78) keinerlei die immunisierende Wirkung von Toxoid verstärkende Wirkung des R. F. bei Meerschweinchen feststellen konnten.

4. Vorkommen des R. F. im Hoden und in anderen Organen.

Der R. F. ist nicht artspezifisch. Die Wirkung ist bei den Extrakten aus Hoden von Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen gleichartig (23) mit dem aus Stierhoden, die zur Gewinnung des wirksamen Prinzips aus Hoden am geeignetsten sind. Hoden und Nebenhoden sind besonders reich an R. F. (112, 100). Von den anderen Organen hat gelegentlich die Niere noch relativ am meisten R. F. (100). Sonst ist der Gehalt von R. F. in Haut, Hirn,

Placenta (7) relativ gering [PIJOAN (100)]. BIER und PLANET (5, 6) haben aus normaler Haut eine mit NaCl ausziehbare thermoresistente und durch 50% Ammoniumsulfat ausfällbare Substanz erhalten, die positiven Trypanblau-test gab, aber deren Identität mit dem R. F. zweifelhaft erscheint (s. S. 385).

Andererseits soll im autolysiertem Hirngewebe nach DURAN-REYNALS (32) reichlich R. F. vorhanden sein. PIJOAN (100) fand in Retina und Muskelgewebe überhaupt keinen R. F., ebensowenig, im Gegensatz zu CLAUDE und DURAN-REYNALS (19) in Ovarien. Blut-, Milz- und Knochenmarksauszüge sollen sogar gelegentlich die Wirkung des R. F. beeinträchtigen. CLAUDE und DURAN-REYNALS (19) fanden den R. F. nie im Blutserum. Andererseits stellte J. F. CHRISTENSEN (13) fest, daß, wenn Serum nach der gewöhnlichen Methode zur Gewinnung von Kallikrein behandelt wird, ein Produkt gewonnen wird, das die Diffusion von Trypanblau in der Haut von Kaninchen in analoger Weise wie der R. F. erleichtert. Trotz dieser „spreading“ Eigenschaft kann Kallikrein nicht identisch mit dem R. F. sein, denn letzterer ist nach CLAUDE und DURAN-REYNALS (zit. in 32) durch Trypsin inaktivierbar, während nach KRAUT, FREY und WERLE (63) Kallikrein trypsinresistent ist.

Nach HOFFMAN und DURAN-REYNALS (55, 56) besitzen Hoden mit schlechter Spermatogenese wenig oder gar keinen R. F., was SPRUNT, HOOKER und RAPER (111) bestätigen konnten. Nichtsdestoweniger hat der R. F. mit den Hodenhormonen nichts zu tun. McCLEAN (72) fand viel R. F. in den Spermatozoen. Da im Blute kein R. F. vorhanden sein soll (19), so ist es wahrscheinlich, daß der Gehalt an R. F. im Urin gesunder, Alkohol- und Tabakabstinenten und medikamentfreier Menschen, wie ihn J. F. CHRISTENSEN (12) nachwies, aus Spermatozoen stammt. (Die Arbeit war dem Referenten nur im Referat, Kongreßzentralblatt 97, S. 2 bekannt, aus dem nicht hervorgeht, ob CHRISTENSEN Männer oder Frauen untersucht hat) oder es könnte sich, wie oben bemerkt, um Kallikrein handeln. Die Schilddrüse soll zwar relativ reich an Substanz, die die Hauptpermeabilität steigert, sein [A. SPINELLI (110)], was McCLEAN bestätigen konnte (74), doch ist insgesamt im Vergleich zum Hoden der Gehalt an R. F. gering. Andererseits soll ein Auszug aus frischer Gesamthypophyse mehr R. F. enthalten als der Hoden. Der Hinterlappen soll stärker als der Vorderlappen in diesem Sinne wirksam sein [M. ROMANO (103)].

Im Gehalt an R. F. von Organen bei ausgewachsenen oder fetalen Meerschweinchen fanden FELLOWES und HUDSON (44) keinen großen Unterschied. Die Gesamtorganwirkung erwachsener Tiere war etwas stärker. Bei fetalen Organen erwiesen sich Niere und Haut am reichhaltigsten, dann folgten Milz, Lunge und Hirn.

5. Vorkommen des R. F. in Bakterien.

Die Beobachtung von GOODNER (48), daß bei der intradermalen Infektion von Kaninchen mit Pneumokokken das entstehende Ödem durch Steigerung der Permeabilität des benachbarten Gewebes zur Weiterverbreitung des Infektes beiträgt, ließ vermuten, daß gewisse Pneumokokkenstämme in der Lage sind, R. F. zu bilden. McCLEAN stellte später (75) fest, daß Pneumokokken von Typ I unter Umständen und nur dann, wenn sie hochvirulent sind, sogar beträchtliche Mengen von R. F. bilden können, was mit der Bildung von Kapsel-

polysaccharid gar nichts zu tun haben soll. Nach GOODNER (49) begünstigt der Zusatz von Pneumokokkenautolysat zu der Infektionsdosis bei intradermaler Infektion die „invasiveness“, das Eindringungsvermögen des betreffenden Keimes, ohne damit dessen eigentliche Virulenz zu ändern. Der Begriff der „invasiveness“ dürfte sich am meisten mit dem der „Infektiosität“ decken und entspricht nicht dem der Virulenz. F. DURAN-REYNALS (27) wies die Bildung von R. F. bei Staphylococcus aureus-Stämmen nach. Die R. F.-Bildung findet nicht nur in vitro statt, was z. B. bei der Herstellung von Staphylokokkenphagen zu beachten ist, sondern konnte von F. DURAN-REYNALS auch in vivo nachgewiesen werden. Es gelang aber nicht, die R. F.-Bildungsfähigkeit solchen Staphylokokkenstämmen künstlich beizubringen, die sie von vorneherein nicht haben.

RADICI (101) berichtete über eine dem R. F. entgegenwirkende Serum-eigenschaft bei klinisch günstig verlaufenden Staphylokokkenerkrankungen. Was dieser Serumwirkung zugrunde liegt, muß dahingestellt bleiben. Wir werden weiter unten sehen, daß es sich schwerlich um spezifisch gegen den R. F. gerichtete Antikörper handeln kann.

Auch manche Staphylokokkenstämme können nach DURAN-REYNALS (27) R. F. bilden, aber mit ihrer Virulenz, d. h. Tierpathogenität, geht das R. F.-Bildungsvermögen nicht parallel. Von anderen Bakterien zeigten gelegentlich Stämme von Meningokokken, Shiga- und Typhusbacillen ein bescheidenes R. F.-Bildungsvermögen. (Weitere Befunde von R. F. bei Bakterien sind am Ende dieses Abschnittes erwähnt).

Wenn man bei der intracutanen Infektion normaler Kaninchen mit R. F. bildungsfähigen Streptokokken R. F. in Form von Hodenextrakt beifügt, dann wird die infektiöse Wirkung bei großer Bakterienzahl gesteigert, aber bei kleiner Bakterienzahl verringert. Dazwischen gibt es eine kritische Bakterienzahl. Die Virulenz der Bakterien (Streptokokken) und die kritische Mindestkonzentration standen in umgekehrtem Verhältnis zueinander. Bei hochvirulenten Keimen, z. B. bei Typ I-Pneumokokken kam es bei normalen Kaninchen nur zu einer Steigerung des infektiösen Effektes, bei immunisierten Tieren zu einer Herabsetzung desselben (30).

Diese eigenartige Wirkung des R. F. ist leicht an einem Beispiel verständlich zu machen. Ist ein Keim, z. B. ein Pneumococcus, so virulent, daß nur ein einziger Keim zur Infektion genügt, dann ist es für die Haftung des Infektes gleichgültig, ob der Infektionsdosis noch R. F. in Form von Hodenextrakt beigegeben wird oder nicht, aber die weitere Entwicklung der Infektion kann im Anfang durch den R. F. beschleunigt werden. Muß aber eine Vielheit von Keimen, z. B. 1000 Keime an einer eng begrenzten Stelle zusammenwirken, um eine haftende Infektion zu bewirken, d. h. ein Eindringen in das Gewebe mit folgender Vermehrung der Keime, dann kann die Beigabe von R. F. bewirken, daß die injizierten Keime so dispergiert werden, daß an keiner Stelle mehr die Keimdichte vorhanden ist, die den Abwehrkräften des Körpers gegenüber zur Haftung des Infektes genügt.

Im Gegensatz zu Bakterien waren die Läsionen bei Virus, auch wenn die Infektion mit minimalsten Mengen ausgeführt wurden, stets durch Zufügung von R. F. gesteigert. Soweit untersucht, kommt es beim Virus, wenn es sich durch den R. F. ausbreiten kann, niemals zu einer Herabsetzung seiner Wirkung [DURAN-REYNALS (30)].

In besonders reichem Maße sind FRAENKEL-, Pararauschbrand- und Rauschbrandbacillen imstande, R. F. in ihren Bouillonkulturen zu bilden [D. McCLEAN (75)]. Nicht alle Stämme tun dies in gleicher Weise und da der R. F. nichts mit dem eigentlichen Toxin von FRAENKEL- und Pararauschbrandbacillen zu tun hat, so besteht auch kein Zusammenhang mit ihrer toxischen bedingten Pathogenität, obwohl der Eindruck bleibt, daß die Bildung von R. F. diesen Bacillen etwas „Aggressin“ Ähnliches verleiht.

Von anderen pathogenen Anärobiern bilden die NOVYSchen Bacillen des malignen Ödems und Histolyticusbacillen nur gelegentlich, Tetanusbacillen keinen R. F. [McCLEAN (75)]. Diphtheriebacillen bilden im ganzen nur wenig und variabel R. F., wobei zwischen gravis- und mitis-Stämmen kein Unterschied besteht (75).

Wir werden weiter unten sehen, daß man den R. F. mit einer Mucinase identifizieren darf, die gegen die Hyaluronsäure gewisser Schleimarten gerichtet ist und deren Einfluß auf den Schleim zunächst in der Herabsetzung der Viscosität erkennbar ist. Unter dem Gesichtspunkt dieser Identität und unter Prüfung der Mucinasewirkung auf die Synovialflüssigkeit fanden ROBERTSON, ROPES und BAUER (102), daß die folgenden Bakterien: coli-, subtilis-, proteus-, prodigiosus-, pyocyaneus-, tetanus-, botulinus-, diphtheroide-, E-Ruhr, bifermentans-Bacillen, ferner Gono-, Staphylo- und Scharlachstreptokokken den R. F. nicht enthalten, wohl aber die folgenden, die, wenn man die Mucinaseaktivität des R. F. der Perfringensbacillen = 100 setzt, folgende Abstufungen zeigen: Streptococcus bovis 30, Pneumokokken vom Typ VIII 15, vom Typ XIII 12, Bac. oedematiens 1—2, Pararauschbrandbacillen 3—4, Streptococcus viridans (bei einer von 4 geprüften Kulturen) 25, hämolytische Streptokokken der Gruppe A (bei einer von 8 geprüften Kulturen) 15.

6. Vorkommen des R. F. in anderen Substraten.

Der R. F. kommt auch in tierischen Giften vor (31). So enthält Schlangengift, unabhängig vom Toxin, R. F. und zwar ist in dem Gift der Viperiden, das bekanntlich auch lokale Wirkung ausübt, mehr R. F. vorhanden als in dem vorwiegend neurotoxisch wirkenden Gift der Cobraarten (33). Das Gift von Klapperschlangen war noch in einer Verdünnung von $1 \cdot 10^{-6}$ wirksam. Durch Einwirkung von Hitze oder durch HCl läßt sich die lokal wirkende toxische Eigenschaft des Giftes aufheben bei nur unbeträchtlicher Verringerung der diffusionsbeschleunigenden Wirkung. MADINAVEITIA (69) glaubt, daß neben dem R. F. noch das eigentliche Toxin die Permeabilität des Hautgewebes zu erhöhen vermag, da diese sekundäre, weil noch nach Aufhören der Wirkung des R. F. bestehende, Permeabilitätssteigerung durch antitoxisches Immuneserum aufgehoben wird. Über die Wirkung von Immuneserum kommen wir weiter unten bei Besprechung der antigenen Fähigkeit des R. F.-Substrates zurück. Krötengift hat praktisch keinen R. F., wohl aber die Gifte von Spinnen, Wespen, Bienen und Moskitos. Bei Moskiten wurden Culex- und Anophelesarten untersucht, wobei sich ein Extrakt aus dem Gesamtorganismus sehr reich an R. F. erwies, jedoch nicht die Speicheldrüsen gesondert untersucht wurden [DURAN-REYNALS (32)]. Blutegel enthalten in dem vorderen Abschnitt (Mundstück) ihres Digestionstractus sowohl den blutgerinnungshemmenden Stoff

als davon höchst wahrscheinlich unabhängig den R. F. und zwar letzteren etwa in 50—100fach stärkerer Konzentration als er sich im Hoden befindet [A. CLAUDE (16)].

7. Die diffusionssteigernde Wirkung anderer Stoffe.

Dem Glucosid Phloridzin scheint bei der Streptokokkeninfektion bei Meerschweinchen eine dem R. F. entsprechende Wirkung zuzukommen, insofern die lokal applizierte Infektion unter dem Einfluß des Phloridzin über den ganzen Organismus ausgebreitet wird. In Versuchen von M. P. SCHULTZ und E. J. ROSE (106) erhielten die Meerschweinchen von 350—450 g Gewicht, die subcutan in der Inguinalgegend mit 0,1 ccm einer 17stündigen Kultur eines hämolytischen Streptococcus der Gruppe X, der einer spontanen Lymphadenitis eines Meerschweinchens entstammte, injiziert wurden, 1 g Phloridzin in 2 ccm Olivenöl subcutan einmal wöchentlich, oder 0,08 g pro Kilogramm Körpergewicht subcutan 3mal täglich in 0,8 ccm einer frisch hergestellten Lösung von 2% Natriumbicarbonat. Unter dem Einfluß des Phloridzins kam es nach dem Infekt, der ohne das Glucosid regelmäßig zur Absceßbildung führte, niemals zur Absceßbildung, sondern zu einer generellen Aussaat, wobei es gleichgültig war, ob Phloridzin in Öl oder in wässriger Lösung verabfolgt war. Worauf diese Wirkung von Phloridzin beruht, ist nicht näher bekannt. Die obigen Autoren konnten diese „spreading“-Wirkung durch Insulintherapie aufheben.

FAVILLI (40) hatte früher über Versuche berichtet, denen zufolge Urethan und Ca-Gluconat, die bekanntlich die Zellpermeabilität herabsetzen sollen, die diffusionsfördernde Wirkung von Hodenextrakten [auch von Lösungen gereinigter Präparate (FAVILLI und McCLEANS (43))] aufheben können.

Nach CHRISTENSEN (13) soll das aus Serum gewonnene Kallikrein ähnliche „spreading“-Eigenschaften wie der R. F. besitzen, mit dem es aber auf Grund der Trypsinresistenz nicht identisch ist.

Besonders bemerkenswert ist die Feststellung von A. CLAUDE (14, 15, 16, 17), daß Azoproteine hergestellt z. B. durch Kuppelung von p-Diazobenzolsulfosäure mit Pferde-, Kaninchen- und Hühnereiweiß, unabhängig von dem Protein und den zur Kuppelung benutzten aromatischen Verbindungen und scheinbar nur abhängig von der Gegenwart der Azogruppe auf das Gewebe die gleiche Wirkung besonders in der Mischung mit infektiösem Material haben, wie der R. F. aus Hoden [CLAUDE (17)]. Es ist im Lichte der weiteren Erkenntnisse über die Natur des R. F. im Hodenextrakt sehr unwahrscheinlich, daß der Mechanismus der Azoproteinwirkung auf die Gewebspermeabilität von der gleichen Art ist, trotzdem im Endeffekt die gleiche Wirkung experimentell nachweisbar ist. Auch dem As_2O_3 soll nach CLAUDE eine die Permeabilität steigernde Wirkung zukommen.

8. Die Beziehungen des R. F. zu Tumoren.

Bei ihren Untersuchungen über das Vorkommen des R. F. in verschiedenen Organen hatten F. DURAN-REYNALS und F. W. STEWART (35) auch wässrige Extrakte von menschlichen und tierischen Tumoren herangezogen. Sie hatten gefunden, daß einige Carcinom- aber keine Sarkomextrakte die Hautgewebspermeabilität steigern konnten. Besonders erwiesen sich in weiteren mit DURAN-

REYNALS durchgeführten Arbeiten von VAN DER SCHUEREN (105) die transplantablen Mäuse- und Rattencarcinome reich an R. F. Extrakte dieser Tumoren übten in Versuchen von VAN DER SCHUEREN eine hemmende Wirkung auf Vaccine- und Herpes-Virus-Infektionen aus. Diese Untersuchungen wurden von E. BOYLAND und D. McCLEAN (7) wieder aufgenommen. Diesen Autoren zufolge enthalten wässrige Extrakte schnell wachsender Impftumoren von Säugetieren den R. F. in einer Menge, die ungefähr der Wachstumsgeschwindigkeit proportional ist. Aber im ganzen enthält das Tumorgewebe nicht so viel R. F. wie der Hoden. Das Hühnersarkom Nr. 1 enthielt keinen R. F., aber auch Hühnerhodent enthält relativ sehr wenig R. F. [BOYLAND und McCLEAN, (7), DURAN-REYNALS (32)]. Dagegen war FUJINAMIS Myxosarkom relativ reich an R. F. Im Vergleich dazu enthielten Extrakte von Rattenembryonen und Placenta verschiedener Entwicklungsstufen variable aber im ganzen mäßige Mengen von R. F.

Es schien nicht ausgeschlossen, daß die Wirkung des R. F. auf das Gewebe dessen Durchdringungsfähigkeit für das infiltrierend wachsende Tumorgewebe begünstigt. Andererseits ist das Krebsgewebe selbst abnorm durchlässig für aus dem Blut herangebrachte Agentien, z. B. bakterielle Toxine [A. GRATIA und R. LINZ (50)] in um so höherem Maße, je schneller das Wachstum des Krebses erfolgt [DURAN-REYNALS (29)]. Aber diese scheinbare Korrelation zwischen R. F. und Malignität des Tumorgewebes liegt tatsächlich nicht vor. Im Gegenteil: Zur Frage, wieweit sich das Wachstum von Impftumoren durch Hodenextrakt oder andere Substrate, die den R. F. enthalten, beeinflussen läßt, hat F. DURAN-REYNALS (25) in überraschender Weise festgestellt, daß der bekanntlich sich sehr schnell ausbreitende BROWN-PEARCESSche Kaninentumor durch Hodenextrakt in seinem Wachstum behindert oder sogar gehemmt wird. In diesen Versuchen wurde eine Mischung von Tumorzellensuspension und Extrakt intradermal injiziert. Wurde dagegen statt Hodenextrakt der Tumorzellensuspension Serum normaler Kaninchen beigefügt, dann erhielt der Tumor eine ungewöhnliche Entwicklungsgeschwindigkeit. Also das Gegenteil, wie bei Bakterien und Virus; statt Förderung der Infektiosität durch Hodenextrakt eine Wachstumshemmung, die in TANZERS (113) Versuchen auch dem gereinigten R. F. aus Hodenextrakt zukommt. Der Mechanismus dieser Hemmung ist nicht näher untersucht. Es ist aber bemerkenswert, daß in Versuchen von A. CLAUDE (17) Azoproteine diese hemmende Wirkung anscheinend nicht haben.

Andererseits hat nach DURAN-REYNALS(25) Hodenextrakt gelegentlich eine stark das Wachstum fördernde Wirkung bei einigen transplantablen Säugetiertumoren ausgeübt, sowie in Versuchen von D. C. HOFFMAN, E. PARKER und T. T. WALKER (57) und DURAN-REYNALS und A. CLAUDE (34) eine sehr kräftige Wirkung auf filtrierbares Hühnertumorenvirus, obwohl, wie oben bemerkt, nach BOYLAND und McCLEAN (7) diese Hühnertumoren von sich aus keinen R. F. enthalten.

9. Einfluß des R. F. auf die Permeabilität anderer Gewebe.

a) Wirkung auf rote Blutzellen.

Solange man sich über den Mechanismus der Wirkung des R. F. auf die Hautpermeabilität nicht klar war, lag es nahe, für die Permeabilitätsstudien Zellen heranzuziehen, die, wie die Blutzellen, Änderungen ihrer Membrandurchlässigkeit durch sichtbare Vorgänge

erkennen lassen. So hat denn auch G. FAVILLI (38) zunächst feststellen können, daß Hodenextrakt die Resistenz roter Blutzellen gegenüber hypotonischem Milieu herabsetzt. Er benutzte Hodenextrakte von Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen und fand sie in dieser Reihenfolge abnehmend im Hauttuscherversuch wirksam. Die Resistenz der roten Blutzellen gegenüber Hypotonie nahm in gleicher Reihenfolge bei diesen Tieren ab, so daß die Ratte mit dem aktivsten Hodenextrakt die relativ resistantesten Blutzellen hat. Die Hypotonieresistenz roter Blutzellen wird *in vitro* durch den R. F. herabgesetzt, doch trat bei Meerschweinchen, die i. v. einen Rattenhodenextrakt erhielten, eine gleichartige *in vivo* Einwirkung auf die roten Blutzellen nicht ein. Diese Versuche wurden durch F. G. DE GAETANI (46) bestätigt und erweitert. Es handelt sich vornehmlich um die Frage, ob sich diese Resistenzbeeinflussung der roten Blutzellen als ein *in vitro* Test für eine quantitative Bestimmung des R. F. benutzen ließ. Doch hatte McCLEAN (73) in der Zwischenzeit festgestellt, daß die Blutzellen von Kaninchen, Schaf und Meerschweinchen durch ein gereinigtes Präparat von R. F. aus Hodenextrakt nicht im Sinne von FAVILLI beeinflusst werden. Um diese scheinbare Diskrepanz aufzuklären, kam es zu einer Zusammenarbeit von FAVILLI und McCLEAN (42), die zum Ergebnis hatte, daß die Substanz im Hodenextrakt, die als R. F. die Hautpermeabilität vermehrt, nicht mit der Substanz identisch ist, die in wässrigen Rohextrakten von Hoden die Resistenz roter Blutzellen herabsetzt. Somit ist die Resistenzbestimmung roter Blutzellen zur Messung der Aktivität von R. F. in gereinigten Lösungen ungeeignet.

b) Wirkung auf Seeigeleier.

Da bekanntlich nach dem Eindringen eines Spermatozoons in ein Seeigelei dessen Permeabilität erheblich gesteigert wird, so unternahmen HOBSON und McCLEAN im Marinebiologischen Laboratorium in Plymouth (1931) Versuche um festzustellen, inwieweit diese Einwirkung der Befruchtung durch den eventuell in dem Spermatozoon befindlichen R. F. verursacht wird. Die Technik dieser Versuche wurde von HOBSON (53) beschrieben. Die Ergebnisse dieser Versuche sind nicht weiter veröffentlicht worden, sondern nur kurz von McCLEAN in seinem Referat (74) angegeben. Weder auf die Eier von *Psammecinus miliaris* noch von *Holothuria nigra* hatte ein gereinigter Hodenextrakt irgendwie erkennbare Folgen. Auch Versuche mit einem wässrigen Rohextrakt von Sperma von *P. miliaris* waren ergebnislos.

Dagegen hatte FAVILLI (39) mit Eiern von *Arbacia punctulata* insofern Erfolg, als er regelmäßig unter dem Einfluß von Extrakten aus Hoden und Milz von Säugetieren eine Schwellung der Eier nach einer von LUCKÉ, HARTLINE und McCUTCHEON (66) angegebenen Technik feststellen konnte. Aber da auch Milzextrakt diesen Effekt hat, der sonst eher eine dem R. F. antagonistische Wirkung ausübt, und ferner Blutserum, noch bis 1:23 verdünnt, deutliches Anschwellen der Eier bewirkte und schließlich ein gereinigter Hodenextrakt weniger wirksam war als ein Hodenrohextrakt, so ist es, abgesehen von der unaufgeklärten Diskrepanz der Beobachtungen von FAVILLI und HOBSON und McCLEAN recht wahrscheinlich, daß FAVILLIS Beobachtungen an Seeigeleiern nicht mit dem R. F. im Hodenextrakt zu tun haben, sondern anderen unbekanntem Einflüssen zuzuschreiben sind.

10. Herstellung und Reinigung des R. F.

Obwohl A. CLAUDE und F. DURAN-REYNALS (20) Kaninchen- und Rattenhoden reicher an R. F. als Stier- und Meerschweinchenhoden fanden, so ist doch aus quantitativen Gründen der Stierhoden das geeignetste Ausgangsmaterial, wenn man von dem weiter unten erwähnten FRAENKEL-Bacillenkulturfiltrat absieht. Obige Autoren stellten ein R. F.-Präparat von Stierhoden ausgehend folgendermaßen her:

Nach Entfernung der Membran wird die Pulpa des Hodens zermahlen. Der Brei besitzt etwa 13,4% feste Substanz. Nun wird dieser im Mörser mit Sand verrieben unter Zufügung des gleichen Volumens Wasser. Nach kurzem Kontakt wird zentrifugiert und das Filtrat durch Papier filtriert. Der so erhaltene Rohextrakt hat etwa 42,8 mg/ccm Trockensubstanz. Zur Gewinnung des R. F. in *gereinigter Form* wird Hodenpulpa mit Sand verrieben und mit dem gleichen Volumen einer 0,1 normalen Essigsäure versetzt und über Nacht im

Eisschrank stehen gelassen. Nach Zentrifugieren und Papierfiltration wird durch Versetzen mit dem 4fachen Volumen von Aceton ein Niederschlag erhalten, der nach Trocknung mit Aqua dest., 25 ccm auf 1 g Trockensubstanz, extrahiert wird. Der unlösliche Teil wird abzentrifugiert und verworfen. Die überstehende Flüssigkeit wird nach klarer Filtration durch Papier mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung versetzt. Der dadurch entstehende Niederschlag wird entfernt und die bleibende Lösung durch Zusatz von festem Ammoniumsulfat ganz gesättigt. Dieser nun entstehende Niederschlag wird auf Papierfaltensfilter gesammelt, in wenig Wasser aufgenommen und durch Dialyse vom Ammoniumsulfat befreit. Aus dieser gereinigten Lösung kann die aktive Substanz durch Aceton, Alkohol und Äther gefällt werden.

Die Trockensubstanz enthielt 14,2% N, war biuret- und Ninhydrin positiv, wirkte auf rote Blutzellen nicht hämolysierend und hatte einen „spreading“ Grenzeffekt bei 1:100000 Verdünnung. Die wirksame Substanz war anscheinend thermolabil, insofern sie längeres Erhitzen auf 60° nicht vertrug. Sie verträgt eine Reaktion von $p_H = 2$, wird durch Pepsin und Trypsin zerstört, durch Carboxypolypeptidase nicht angegriffen, ist nicht dialysierbar und kann nach Acetonfällung in Lösung gebracht, durch Ultrafiltration beträchtlich gereinigt werden. Die konzentrierte Lösung hatte nicht nur eine starke „spreading“ Eigenschaft, sondern machte auch ohne gleichzeitige Entzündungssymptome ein Ödem, dessen Flüssigkeit selbst keine „spreading“ Eigenschaft besaß.

Ein nach diesem Verfahren von CLAUDE und DURAN-REYNALS gereinigtes Präparat wurde von FRANCIS X. AYLWARD (2) weiter chemisch untersucht. Die „spreading“ Eigenschaft war in der pulverförmigen Substanz haltbar, in Lösung nur im Eisschrank. Hochgereinigte Produkte sollen Erhitzung auf 100° für 5 Minuten vertragen können. Die MOLISCH-Reaktion war schwach positiv und dementsprechend wies das Präparat nach Säurebehandlung etwas reduzierende Eigenschaften auf. Die Xanthoprotein- und MILLON-Reaktion war deutlich, die Biuret-Reaktion schwach positiv. Eine Elementaranalyse nach 3maliger Acetonfällung ergab in Prozenten 38 C, 5,8 H, 11,4 N, 0,98 S, 3,9 P und 19,7 Asche.

Bei Elektrodialyse für 24 Stunden bei 10 Milliampère durch Parlodionmembran kam es zu Niederschlagsbildung, wobei das aktive Prinzip in der klaren Flüssigkeit der Mittelkammer blieb, weswegen AYLWARD die Elektrodialyse zur weiteren Reinigung empfahl.

W. T. J. MORGAN und D. McCLEAN beschrieben eine Reinigungsmethode (97), die hier nach einer durch McCLEAN persönlich übermittelten Ergänzung wiedergegeben ist.

Eine Anzahl von Stierhoden werden zunächst von ihrer Membran und Anhängen (Samenstrang und Nebenhoden) befreit und in einem Wolf zerkleinert. Zu je 500 g des Pulpabreies werden 2 Liter Aqua dest. zugefügt und das Ganze 24 Stunden im Kühlraum stehen gelassen. Am folgenden Tage wird durch ein feines Drahtsieb oder durch Gaze filtriert und ein weiteres Liter Aqua dest. zu je 500 g des Gewebsbreies zugefügt. Dieses Vorgehen wird am 3. Tage wiederholt. Am 4. Tage wird die letzte Wassermenge abfiltriert und alle 3 wässrigen Extrakte vereinigt zu dem Rohextrakt.

Nun wird durch Zugabe von 2 n Essigsäure der Rohextrakt auf p_H 4,6 gebracht. Im Kühlraum bildet sich über Nacht ein Niederschlag, von dem die klare überstehende Flüssigkeit am folgenden Tage abgehebert wird. Der Rest wird durch Zentrifugieren oder Filtrieren geklärt und dem abgeheberten Volumen zugefügt. Nun wird die saure Flüssigkeit durch Zugabe von 2 n NH_4OH auf p_H 7,2—7,4 gebracht und gesättigte neutrale Bleiacetatlösung im Überschuß zugefügt, d. h. ein Zusatz wird gemacht, nachdem Zugabe von diesem Reagens keinen weiteren Niederschlag mehr bewirkt. Den Niederschlag läßt man über Nacht im Kühlraum absetzen. Soweit es dann möglich ist, hebert man die klare überstehende

Flüssigkeit ab oder filtriert dieselbe durch z. B. Seitz-Filter, falls sie trübe ist. Dieser Flüssigkeitsmenge wird erneut ein Überschuß von gesättigter neutraler Bleiacetatlösung (20—30 ccm zu 4 Liter Flüssigkeit) zugefügt und nun durch 2 n NaOH der Extrakt auf p_H 8,2—8,4 gebracht, worauf sich ein Niederschlag bildet, den man sich im Kühlraum ruhig absetzen läßt. Dieser Niederschlag enthält die aktive Substanz. Die überstehende Flüssigkeit wird entfernt und der Niederschlag in $\frac{1}{10}$ des Rohextraktvolumens von Aqua dest. aufgenommen. Durch Zugabe von 2 n Essigsäure bis p_H 4,6 kommt der Niederschlag zur Lösung. Die Lösung wird dann klar durch Seitz-Filter filtriert, = Lösung I.

In diesem Filtrat (I) wird die basische Bleifällung durch Zugabe von neutraler Bleiacetatlösung im Überschuß und Einstellung der p_H auf 8,2—8,4 wiederholt. Der erzielte Niederschlag wird in $\frac{1}{5}$ des Volumens der Lösung I in Aqua dest. aufgenommen, durch Zugabe von Essigsäure wie oben gelöst und filtriert = Lösung II.

Lösung II wird nun in Cellophanmembranen gegen fließendes Leitungswasser über 24 Stunden dialysiert zur Entfernung der Bleisalze. Dabei kommt es durch die Kohlensäure des Wassers zu einem Niederschlag von Bleicarbonat in den Cellophanschläuchen. Die Dialyse wird dann in der Kälte gegen Aqua dest. fortgesetzt, wobei das destillierte Wasser durch Essigsäure auf etwa p_H 4,6—5,0 gebracht wird. Dadurch kommt es zum Wiederauflösen des Bleicarbonates im Cellophanschlauch und die Dialyse wird fortgesetzt bis sich auf Zugabe von H_2S zum Dialysatwasser keine Spur mehr von Blei nachweisen läßt.

Der nunmehr gereinigte Extrakt (Lösung III) kann keimfrei filtriert und in der Kälte aufbewahrt werden, wobei eine p_H von 4,6—5,0 optimal zur Erhaltung der Wirksamkeit ist. Oder aber die Lösung III kann weiter gereinigt werden durch Fällung mittels Ammoniumsulfat zu 40% oder Alkohol zu 10% oder beides. Bei Benutzung von Ammoniumsulfat ist der Niederschlag zu entfernen und die überstehende Flüssigkeit gegen leicht angesäuertes Aqua dest. zu dialysieren bis Sulfatfreiheit bei $BaCl_2$ Prüfung erzielt ist. Bei Benutzung von Alkohol zur Fällung ist der Niederschlag ebenfalls zu entfernen und die überstehende Flüssigkeit vom Alkohol durch Dialyse zu befreien. Werden die endgültig gereinigten Lösungen mittels Phosphatpuffer auf p_H 4,6 gebracht, können sie 5—15 Minuten lang ohne großen Verlust von Wirksamkeit gekocht werden.

Von M. MANNOZZI-TORINI (71) sind auch Versuche zur Abtrennung des R. F. aus Hodenextrakt durch Adsorption gemacht worden. Zu einem Rohextrakt mit NaCl-Lösung wird 8 g Mercksche Tierkohle auf 100 ccm Rohextrakt bei mit Pufferlösung eingestellter p_H 5 gegeben. Nach 10 Stunden Aufenthalt im Eisschrank wird mit einer neutralen Elutionsflüssigkeit 5 Minuten lang in einem der verwendeten Rohextraktmenge entsprechenden Volumen eluiert. Das Eluat hat etwa 3 mg-% N und gibt nur schwache Eiweißreaktion. Es soll sehr wirksam sein, enthält aber bei alkalischer Elution einen mitteluierten Hemmungsstoff.

An Stelle von Stierhoden ist es unter Umständen zweckmäßiger vom FRAENKEL-Bacillenkulturfiltrat auszugehen, da je nach dem betreffenden Stamm, das Filtrat sehr reich an R. F. sein kann. So fand McCLEAN (75), daß 0,000015 ccm eines ungereinigten Filtrates, entsprechend 0,0014 der Dosis letalis min. für eine Maus, noch deutliche „spreading“ Eigenschaften aufwies. In der Regel übt ein FRAENKEL-Kulturfiltrat noch bei 1:20000 bis 1:30000 Verdünnung diffusionsbeschleunigende Wirkung aus. Dies ist im Einklang mit der Erfahrung der besonders schnellen Resorption von FRAENKEL-Toxin, wenn es, wie bei der Immunisierung von Pferden, subcutan injiziert wird, und ohne auf den R. F. Bezug zu nehmen, haben GLENNY, LLEWELLYN-JONES und MASON (47) die „spreading“ Eigenschaft von FRAENKEL- und Pararanschbrandtoxinen erwähnt, die sie bei ihrer Arbeit über deren intracutane Prüfungsmethoden beobachteten.

Zur Gewinnung des R. F. aus FRAENKEL-Kulturfiltrat empfiehlt McCLEAN (75) in analoger Weise, wie bei der aus Stierhoden vorzugehen:

Das Filtrat wird auf p_H 7,0 eingestellt, auf $0-4^0$ gekühlt. Zusatz von Überschuß von neutralem Bleiacetat. Entfernung des Niederschlags und zur überstehenden Flüssigkeit ($p_H = 7,0; 0-4^0$) Zusatz von basischem Bleiacetat im Überschuß. Der nun entstehende Niederschlag enthält den R. F. Die überstehende Flüssigkeit wird auf p_H 8,2—8,4 gebracht und der erneut entstehende Niederschlag wird dem letztgenannten zugefügt. Die basischen Präzipitate werden in 1/60 Volumen des Rohfiltrates durch Aqua dest., das mittels 2 n Essigsäure auf p_H 4,5 gebracht ist, gelöst und gegen leicht angesäuertes Aqua dest. bis zur Bleifreiheit dialysiert.

Eine einfachere Methode zur Gewinnung des R. F. aus FRAENKEL-Bacillenkulturen wird von ROBERTSON, ROPES und BAUER (102) angegeben:

500 ccm eines Seitz-Filtrates einer 18stündigen anaeroben Kultur von Perfringens (auf Bouillon mit 0,5% NaCl, 2% Bactopepton und Zusatz von Fleisch in Stücken) werden mit 500 ccm eiskaltem Aceton und 0,5 ccm gesättigtem $CaCl_2$ -Lösung bei einer Temperatur von unter 10^0 versetzt. Das gebildete Ca-Phosphat adsorbiert den R. F. Der Niederschlag wird zentrifugiert, gewaschen und suspendiert in etwa 70 ccm Aqua dest. Nun wird das Adsorbens durch Zusatz von 3 n Essigsäure gerade aufgelöst. Nach erneutem Zentrifugieren (falls nötig) wird die Lösung gegen kaltes Aqua dest. für 48 Stunden dialysiert und wieder zentrifugiert. Bei 4^0 aufgehoben, erhält sich die Wirksamkeit bei einem Verlust von etwa 20% je Monat.

Der R. F. erfuhr bei diesem Reinigungsverfahren eine 900fache Steigerung in der Wirksamkeit. Erwärmung auf 60^0 führte zur Inaktivierung.

Was die Gewinnung des R. F. aus Pneumokokken betrifft, so sei auf S. 382 dieses Referates verwiesen.

11. Eigenschaften des R. F.-Substrates.

Soweit die Eigenschaften des R. F. zu seinem qualitativen und quantitativen Nachweis benutzt werden können, werden sie im Abschnitt über Nachweisverfahren im Zusammenhang erwähnt werden. Hier seien nur 2 Eigenschaften besonders besprochen: Die Thermoresistenz und das antigene Verhalten des R. F.

a) Thermoresistenz.

Was die Resistenz Erwärmen gegenüber betrifft, so sind die Angaben darüber sehr verschieden. Man vergleiche die Feststellung von HOFFMAN und DURAN-REYNALS (55, 56), derzufolge Erhitzen auf 60^0 für 30 Minuten die „spreading“-Eigenschaft des Hodenextraktes aufhebt mit den im vorigen Abschnitt über die Reinigungsverfahren des R. F. gemachten Angaben.

Setzen wir voraus, daß wenigstens in vielen Substraten der R. F. auf die Wirkung einer gleichartigen Substanz beruht, — daß das nicht verallgemeinert werden darf, zeigt schon die eigenartige „spreading“-Wirkung von Azoproteinkörpern — so macht es den Eindruck, daß für die Thermoresistenz der Stoff mitbedingend ist, an dem das wirksame Agens von Natur aus gebunden vorkommt und das ist im Hodenextrakt sicher ein von dem im FRAENKEL-Kulturfiltrat oder im Blutegelextrakt vorkommenden verschiedener Stoff. Es scheint, daß der weitgehend gereinigte R. F. eine beträchtliche Thermoresistenz aufweist (vgl. die Angaben über die Thermoresistenz der Mucinasen auf S. 385).

b) Antigene Wirkung.

Biologisch besonders interessant ist die Frage, ob dem R. F. eine antigene Wirkung zukommt. Auch diese Frage ist, den bisherigen Kenntnissen nach, noch nicht endgültig zu beantworten.

DURAN-REYNALS (26) immunisierte Kaninchen mit 12 intravenös gegebenen Injektionen von Ratten- und Kaninchenhodenextrakt, von denen er ein Antiserum erhielt, dessen Wirkung auf die „spreading“ Eigenschaft der Hodenextrakte er mittels Vaccinevirus oder chinesischer Tusche prüfte. Das Ergebnis war, daß der R. F. in vitro durch das Antiserum neutralisiert wird, das einen Antikörper gegen die homologe Hodensubstanz besaß. Daß es sich dabei aber um eine direkte Inaktivierung des R. F., durch Adsorption an die spezifischen Antigenantikörperkomplexe in vitro handelt, wird wahrscheinlich, weil in vivo ein, wie oben „immunisiertes“ Kaninchen keinen Unterschied von einem unbehandelten Tier aufweist, selbst wenn der intracutan injizierte Hodenextrakt von artgleichem Hoden stammt.

O. VON BEHRING (3) injizierte einem Kaninchen innerhalb einer Zeit von 6 Wochen nach der ersten Injektion von 1,5 ccm Stierhodenextrakt intravenös 5 ccm und subcutan noch 5mal je 5 ccm eines gereinigten Stierhodenextraktes und konnte mit dem Immunserum dieses Tieres in keinem Falle eine Einwirkung auf den R. F. im Hodenextrakt oder im FRAENKEL-Kulturfiltrat feststellen. Auch erwies sich das immunisierte Kaninchen selbst nicht resistent gegen die „spreading“ Wirkung des zur Immunisierung verwandten Hodenextraktes noch eines FRAENKEL-Kulturfiltrates. Demnach scheint also das R. F.-Substrat des Hodens nicht antigen zu sein.

Im Gegensatz dazu hält D. McCLEAN (7, 75) den R. F. in Bakterien für antigen, spricht sich aber in seiner Arbeit (75) für die Möglichkeit aus, daß die antigene Wirkung des R. F. z. B. im FRAENKEL-Kulturfiltrat bei weiterer Reinigung verloren geht und daß damit auch bei Bakterien der R. F. als solcher genau so wenig antigen ist wie im Hoden, welches letzteres von W. T. J. MORGAN und D. McCLEAN und letzthin auch durch O. v. BEHRING (3) bestätigt werden konnte.

Tatsache bleibt aber zunächst, daß D. McCLEAN (75) feststellen konnte, daß 1. das FRAENKEL-Toxin nicht mit dem R. F. im Kulturfiltrat identisch ist und daß 2. die Immunisierung mit dem FRAENKEL-Kulturfiltrat bei Pferden und Kaninchen, neben dem Antitoxin und unabhängig davon, dem Serum die Eigenschaft vermittelt, in Mischung mit dem R. F. intracutan injiziert, dessen „spreading“ zu unterdrücken.

McCLEANs Annahme, daß der antigene Charakter nicht so sehr dem R. F. als solchen zukommt, sondern irgendeiner im Bakterienkulturfiltrat damit gekoppelten Substanz, findet eine Bestätigung in O. v. BEHRINGs Versuchen (3). O. v. BEHRING konnte zunächst den „antigenen“ Charakter des R. F. auch im Pararäuschbrand- und Rauschbrandkulturfiltrat nachweisen, insofern die diesbezüglichen von Pferden erhaltenen antitoxischen Seren unabhängig vom Antitoxin noch die Fähigkeit hatten, die „spreading“ Wirkung des R. F. aufzuheben. Aber diese neutralisierende Wirkung war, wie O. v. BEHRING weiter zeigen konnte, streng spezifisch insofern jedes dieser Antisera nur den R. F. im homologen Substrat neutralisieren konnte, mithin also nicht gegen den R. F. selbst gerichtet sein konnte.

Ergänzend sei bemerkt, daß es G. HEGEMANN (51) bei solchen Streptokokken, bei denen er einen R. F. im Bouillonkulturfiltrat nachweisen konnte, nicht gelang, ein Antiserum gegen diesen R. F. herzustellen.

Eine besondere Erwähnung verdient nun noch der R. F. im Schlangengift, weil das gleiche Substrat als Antigen zur Herstellung antitoxischer Schlangensera

benutzt wird. Soweit DURAN-REYNALS (33) feststellen konnte, inaktiviert Antischlangenserum sowohl das Toxin als auch, vielleicht aber durch unspezifische Adsorption, den R. F., denn J. MADINAVEITIA (69) hatte im antitoxischen Schlangenserum anscheinend nichts von einer Antikörperwirkung gegen den R. F. beobachten können.

O. v. BEHRING hat 1941 an Kaninchen beobachtet, daß 0,06 mg Ammodytes Viperntoxin durch 0,05 cem Antitoxin bezüglich der toxischen Wirkung völlig neutralisiert war, aber noch eine Diffusionswirkung aufwies, die etwa 0,1 cem unverdünntem Hodenextrakt entsprach. Die gleiche Antitoxinmenge mit 0,006 mg Toxin injiziert, ergab eine gewisse Herabsetzung der „spreading“-Wirkung gegenüber der gleichen Toxinmenge ohne Antitoxin, so daß der Effekt nicht allein auf die Reduktion der wirksamen Menge auf das Zehnfache zurückzuführen ist. Somit bleibt eine noch ungeklärte anscheinend antikörperartige Wirkung auf den R. F. im Schlangennunserum bestehen. Auch hat CASTELLANI (10) gefunden, daß das Diffusionsvermögen der italienischen Vipernarten von Vipernunserum gehemmt wird und zwar stärker von dem homologen Immunserum, während das gleiche Vipernunserum gegenüber dem Diffusionsvermögen einiger Colubriden wirkungslos war. Trotz diesen Befunden erscheint es dem Referenten zweifelhaft, ob damit der experimentelle Beweis für den Antigencharakter des R. F. im allgemeinen und im Schlangengift im besonderen erbracht worden ist.

12. Die Natur des R. F.

Der Durchtritt von in der Blutbahn befindlichen Farbstoff- oder Virus-
teilchen durch die Blutcapillaren in Hautbezirke, denen vorher R. F.-haltiges
Substrat injiziert worden war, spricht eindeutig für Erhöhung der capillaren
Permeabilität. Die Capillarwand wird aber nur für relativ kleine Teilchen
durchgängig, nicht für die zelligen Elemente des Blutes, denn die Injektion von
R. F. ist allein nie von Hämorrhagien begleitet, wohl aber von Ödem. Die
schnelle Ausbreitung von mit Hodenextrakt gleichzeitig injizierten Farbstoff-
teilchen, wie Tusche, läßt sich auf Grund der MCCLEANSchen Feststellungen
und ASTBURYs Untersuchungen auf Vorgänge zurückführen, die sich intra-
micellar und damit wohl auch intercellulär abspielen, gewissermaßen auf Wege
hinweisen, die man wohl auch für die Weiterausbreitung eines Ödems an-
nehmen kann.

EVANS und MADINAVEITIA (37) haben den Versuch gemacht, den Wirkungs-
mechanismus diffusionsbegünstigender Faktoren in der Haut quantitativ zu
verfolgen. Sie fanden die Dosiswirkungskurve außerordentlich flach. Die
Diffusionsgeschwindigkeit wird nicht durch die Diffusionsgesetze bestimmt,
sondern ist durch eine Reaktion gegeben, die sich zwischen dem Diffusions-
faktor und dem noch nicht permeabel gemachten Gewebe in der Randzone
abspielt. Der Verlauf der Diffusion wird durch die Geschwindigkeitskonstante
dieser Reaktion bestimmt und ist ferner abhängig von der Zahl der diffusions-
fördernden Moleküle, die pro Hautbezirk aufgenommen werden, und deren
Anfangskonzentration.

Eine zweite langsamere Reaktion zwischen dem Diffusionsfaktor und der bereits
durchwanderten Haut folgt einer der Adsorptionsisotherme analogen Beziehung.

Einen entscheidenden Fortschritt zur Klärung der Natur des R. F. brachte die Arbeit von CHAIN und DUTHIE (11).

Diese Autoren, die ein nach dem Verfahren von MORGAN und McCLEAN gereinigtes Hodenextraktpräparat mit 0,3% Trockengewicht und einer noch bei 10^{-8} deutlichen Wirkung benutzten, stellten fest, daß der Zusatz von 0,5 ccm dieses Extraktes zu 5 ccm Synovialflüssigkeit die Viscosität der letzteren in etwa einer halben Stunde bei 37° auf etwa den dreihundertsten Teil des ursprünglichen Wertes, d. h. annähernd bis auf den Wert von Wasser herabsetzte. Ferner traten reduzierende Substanzen auf und chemisch ließen sich N-acetylglucosamin und Glucuronsäure nachweisen.

CHAIN und DUTHIE folgerten daraus, daß das als R. F. im Hodenextrakt wirksame Prinzip eine Art Mucinase darstellen könnte. Nun hatten noch im gleichen Jahre K. MEYER, E. SMYTH und M. H. DAWSON (94) ein als Hyaluronsäure bezeichnetes und äquimolekular aus N-acetylglucosamin und Glucuronsäure zusammengesetztes Schleimpolysaccharid in der Synovia von Mensch und Rind nachweisen können, nachdem diese Hyaluronsäure früher bereits im menschlichen Nabelstrang (90) und im Glaskörper vom Rind und Schwein (89, 90, 95, 96) aufgefunden worden war. Sie wurde ferner im Hühnersarkom (61) und in der Pleuraflüssigkeit eines Menschen mit einem die Pleura und das Peritoneum einbeziehenden malignen Tumor nachgewiesen (83, 84). Die Hyaluronsäure kommt entweder frei vor oder in Salzverbindung. So nehmen K. MEYER und E. CHAFFEE (85) an, daß das Hornhautpolysaccharid der natürlich vorkommende Mono-Schwefelsäureester der Hyaluronsäure ist.

Jedenfalls kommt letztere nicht an Eiweiß gebunden vor (83, 82, 91). Es war nun die Frage, ob der R. F. identisch ist mit einer Hyaluronidase. Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir zunächst die Arbeiten über

13. die Hydrolyse von Hyaluronsäure durch bakterielle Enzyme

berücksichtigen, und dafür war es bedeutungsvoll, daß ein der Hyaluronsäure scheinbar identisches Schleimpolysaccharid von KENDALL, HEIDELBERGER und DAWSON (62) in Schleimphasen von hämolytischen Streptokokken der Gruppe A gefunden wurde. Die Hyaluronsäure in den Kapseln bedingt die Virulenz dieser A-Streptokokken. Sie kann nur mit einer besonderen Mucinfärbungstechnik dargestellt werden (G. L. HOBBY und M. H. DAWSON). Auch die Schleimkapseln virulenter hämolytischer Streptokokken der Gruppe C soll nach SEASTONE (108, 109) eine immunologisch inaktive Polysaccharidsäure, die anscheinend Hyaluronsäure ist, enthalten. Ferner enthält das Autolysat von Pneumokokken (neben dem die Autolyse bewirkenden Enzym) einen Faktor, der, wie K. MEYER, R. DUBOS und SMYTH (86) feststellen konnten, die Hyaluronsäure hydrolysiert. In der Folge konnten dann auch K. MEYER, HOBBY, CHAFFEE und DAWSON (88) aus Pneumokokken, Streptokokken der Gruppe A, FRAENKEL-Bacillen und aus Rindermilzgewebe Enzyme gewinnen, die die Hyaluronsäure hydrolysieren. Die Gewinnung dieses Enzyms aus Pneumokokken ging folgendermaßen vor sich:

Benutzt wurde eine nicht bekapselte, nicht typspezifische, der S-Phase von DAWSON (22) entsprechende Variante von Pneumococcus Typ II. Die aus 9 Liter Rinderbouillonkulturen nach $5\frac{1}{2}$ Stunden bei 37° durch Zentrifugieren erhaltenen Bakterien wurden in etwa 500 ccm NaCl-Lösung 48 Stunden lang

bei 37° unter Toluol autolysiert. Das Lysat auf p_H 4,6—4,8 gebracht und in der Kälte für 1 Stunde zentrifugiert. Der Niederschlag wurde erneut aufgelöst und wieder gefällt und erhält vornehmlich das autolysierende, die Gramfärbbarkeit der Pneumokokken aufhebende Ferment. Die überstehende Flüssigkeit enthielt den Hauptanteil des kohlehydratspaltenden Enzyms. Durch normale Schwefelsäure auf p_H 3,5—4,0 gebracht, bildet die Flüssigkeit nach einer Stunde Stehen im Eisschrank einen Niederschlag, der entfernt wird. Dann konnte aus der bleibenden überstehenden Lösung die Carbohydrase durch Zusatz von $\frac{1}{20}$ des Volumens einer 4%igen Lösung von Natriumflavianat (Naphtholgelb S) ausgefällt werden. Der gelbe Niederschlag wird abzentrifugiert, resuspendiert in 50 ccm Wasser, gelöst durch vorsichtigen Zusatz von $n/1$ NaOH und durch einige Tropfen einer 10%igen Essigsäure wieder gefällt. Der Niederschlag wird wieder gelöst in 10 ccm Wasser, neutralisiert mit NaOH, eingefroren und im Vakuum getrocknet. Das getrocknete Präparat (50—100 mg) war noch nach 6 Monaten Aufenthalt bei Zimmertemperatur wirksam.

Diese von den oben genannten Autoren aus Pneumokokken erhaltene Carbohydrase hydrolysierte Hyaluronsäure anscheinend in gleicher Weise wie die Mucinase, die ROBERTSON, ROPES und BAUER (102) aus FRAENKEL-Bacillenkultur herstellten und die, wie wir später sehen, nach FAVILLI als identisch mit dem von McCLEAN u. a. bereits früher aus FRAENKEL-Bacillenkultur hergestellten R. F. anzusehen ist. Doch herrschen hier noch einige Unklarheiten. 1937 haben zwar K. MEYER, R. DUBOS und SMYTH (86) berichtet, daß das autolytische Enzym von Pneumokokken Hyaluronsäure hydrolysiert, doch soll, einer späteren Mitteilung von MEYER, SMYTH und DAWSON (94) zufolge, das autolytische Enzym der Pneumokokken ein Polysaccharid hydrolysieren, das sie aus Synovia isolierten und der Hyaluronsäure ähnlich sein soll. So wird demnach auch von K. MEYER und Mitarbeitern (88) die Carbohydrase aus Pneumokokken nicht mit dem autolytischen Enzym derselben identifiziert. Analog fanden ROBERTSON, ROPES und BAUER (102) zwar die Abspaltung reduzierender Substanzen aus dem Synovialschleim unter der Einwirkung der FRAENKEL-Bacillenmucinase der Wirkung des autolytischen Enzyms der Pneumokokken auf die Hyaluronsäure ähnlich, doch sollen einige Unterschiede vorhanden sein, wie sie die folgende Tabelle zeigt:

| | Aus FRAENKEL-Bacillen hergestellte Mucinase | Aus Pneumokokken der Typen 3 und 4 hergestelltes autolytisches Enzym |
|---|---|--|
| Lösung von Pneumokokken | — | + |
| Wirkung von Alkohol oder Aceton . . . | nicht vorhanden | wird inaktiviert |
| Wirkung von Jod (0,02 Mol.) | irreversibel | inaktiviert |
| Wirkung von Na. arsenit (0,02 Mol.) . . | inaktiviert | reaktiviert |
| Wirkung von Kal. cyanid (0,03 Mol.) . . | inaktiviert | nicht vorhanden |
| Wirkung von H_2O_2 | nicht vorhanden | inaktiviert |
| p_H -Bereich | 3,9—8,5 | 4,5—8,0 |

Es war den Autoren nicht möglich, die Wirkung von Jod reversibel zu gestalten. Daraus und aus der Inaktivierung der Mucinasewirkung durch schwach reduzierend wirkende Stoffe, wie Kaliumcyanid und Natriumarsenit und ferner aus der Beobachtung, daß die auf Enzyme mit einer aktiven Sulphydrilgruppe

in spezifischer Weise hemmende Maleinsäure hier unwirksam war, glauben die Autoren den Schluß ziehen zu dürfen, daß für die Mucinasewirkung Sulphydrilgruppen nicht in Betracht kommen.

Während die Karbohydrase bei den Pneumokokken und hämolytischen A-Streptokokken hauptsächlich an die Bakterienzellstruktur gebunden ist, ist dieses Enzym bei FRAENKEL-Bacillen in Verbindung mit anderen kohlehydratspaltenden Fermenten nur im Kulturmilieu zu finden.

Die Hyaluronidase ist aus dem FRAENKEL-Bacillenkulturfiltrat in ähnlicher Weise zu gewinnen, wie oben für die Gewinnung aus Pneumokokken beschrieben. Acetonfällung geht mit erheblichem Enzymverlust einher. Das aus FRAENKELkultur erhaltene Präparat enthielt (88) zahlreiche kohlehydratspaltende Fermente, wie sie auch bei Pneumo- und Streptokokken vorkommen, so gegenüber Stärke, Chondroitinschwefelsäure, Mucoitinschwefelsäure aus Magenschleim (92, 93, 95, 96) und gegen ein neutrales Polysaccharid aus Magenschleim (95, 96), das wahrscheinlich mit der Blutgruppensubstanz A identisch ist. Bemerkenswerterweise fehlten aber in den aus Pneumokokken und FRAENKEL-Kulturfiltraten erhaltenen Präparaten Enzyme gegen die spezifischen Polysaccharide der Pneumokokkentypen I, II, III und XIV und gegen das C-Polysaccharid der Pneumokokken. Auch im Milzgewebe von Rindern fanden K. MEYER und Mitarbeiter (88) eine Hyaluronidase neben einer β -Glucuronidase, die nicht miteinander identisch waren, da Emulsin nicht Hyaluronsäure, wohl aber β -Glucuronsäure hydrolysiert.

Was nun die

Beziehungen zwischen dem R. F. und der Hyaluronidase

betrifft, so bestätigten K. MEYER und E. CHAFFEE (85) die Beobachtungen von CHAIN und DUTHIE (11) und konnten zeigen, daß Hodenextrakt sowohl die isolierte Hyaluronsäure als auch die Polysaccharidsäure der Cornea (85) zu hydrolysieren vermag, nicht aber die Mucoitinschwefelsäure aus der Magenschleimhaut. Für die Hyaluronsäurehydrolyse war bei Verwendung von Hodenextrakt das p_H -Optimum 4,3, bei Verwendung von Pneumokokkenenzym 5,8. CLAUDE (18) hat letzthin auch für den Blutegelextrakt die Behauptung von CHAIN und DUTHIE des Mucinasecharakters des R. F. bestätigt. Er prüfte den wässrigen Extrakt aus Blutegelköpfen gegen ein aus Hühnertumor I erhaltenes Mucin und fand, daß die Verringerung von dessen Viscosität als Folge einer Mucinasewirkung parallel der „spreading“ Fähigkeit des Blutegelextraktes ging, so daß er die beiden Faktoren für identisch halten möchte.

CLAUDE (18) stellte auch aus normaler Kaninchenhaut ein Mucoprotein dar, dessen Viscosität durch den Blutegelextrakt schnell und beträchtlich herabgesetzt wurde. Daher dürfte die „spreading“ Wirkung des R. F. auf die hydrolytische Spaltung oder auf einen depolymerisierenden Einfluß auf einen ähnlichen Schleimkörper in der Haut beruhen. Das Hautsubstrat, auf das der R. F. wirkt, ist aber wohl der Schwefelsäureester der Hyaluronsäure [K. MEYER und CHAFFEE (85)]. Dieser färbt sich mit Toluidinblau, was die Hyaluronsäure nicht tut, und so färbt sich auch die Cornea. Später haben MEYER und CHAFFEE (angegeben in der Arbeit Nr. 52) aus Schweinehaut eine Polysaccharidsäure isoliert, die alle Eigenschaften der Hyaluronsäure aufwies. Dazu kommt nach K. MEYER und Mitarbeitern (87, 52), daß sowohl die Hyaluronidase wie der

R. F. in ihrer Aktivität durch einhalbstündiges Erhitzen auf 65° herabgesetzt und auf 100° zerstört werden. Beide werden inaktiviert oder doch wesentlich in ihrer Wirkung durch Jod herabgesetzt und sind soweit experimentell geprüft, nicht durch Natriumsulfit reaktivierbar. Die Beziehungen zwischen den beiden Reaktionen der Hydrolyse der Hyaluronsäure und der Abnahme der Viscosität, worauf FAVILLI in einer weiter unten besprochenen Arbeit eingegangen ist, sind in einer dem Referenten noch nicht zugänglich gewordenen Arbeit von MEYER, CHAFFEE, HOBBY und DAWSON¹ erörtert worden. Die letztgenannten Autoren kommen zu dem Schluß, daß, wenn auch die beiden Reaktionen anscheinend durch die gleichen Substanzen katalysiert werden, es noch nicht zwingend erwiesen ist, daß es sich um das gleiche Enzym handelt, das die Hyaluronsäure hydrolysiert und die Viscosität herabsetzt.

Man kann aus den bisher festgestellten Tatsachen folgern, daß der R. F. seine Wirkung einer Hyaluronidase verdankt. Aber nach MEYER und Mitarbeitern (87, 52) gibt es eine Reihe von Unstimmigkeiten, die eine Identität zweifelhaft machen. Zunächst kommt die „spreading“ Eigenschaft in Präparaten vor, die kein Enzym im Sinne einer Hyaluronidase haben, z. B. in Präparaten aus gewissen hämolytischen A-Streptokokken und FRAENKEL-Bacillen, auch in solchen aus Schweinehaut und aus käuflichem Hirudin.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß bei Beurteilung der Farbstoffausbreitung in der Haut, auch die Geschwindigkeit und der Verlauf der Reaktion zu beachten wichtig ist. So hat z. B. nach MADINAVEITIA (69) das Kallikrein wohl eine „spreading“ Eigenschaft, doch verläuft die Reaktion damit viel langsamer als mit dem R. F., weswegen die Annahme eines verschiedenen Mechanismus berechtigt erscheint.

Andererseits wird die Beurteilung der Ausbreitungsreaktion in der Haut durch die Tatsache erschwert, daß R. F. auch in der Haut vorkommt (s. S. 371), so daß die Möglichkeit offen bleibt, daß der Ausbreitungseffekt mancher Stoffe, wie z. B. As₂O₃ (CLAUDE) nur auf Aktivierung bereits in der Haut vorhandener Hyaluronidase beruht.

Auch noch auf eine andere mögliche Unterscheidung von Hyaluronidase und R. F. wird von K. MEYER und Mitarbeitern (87, 52) hingewiesen.

Ein Antiserum, das gegen die aus Pneumokokken hergestellte Hyaluronidase gemacht worden war, hemmte die Wirkung des homologen Enzyms spezifisch und völlig, wirkte aber nicht inaktivierend auf die „spreading“ Eigenschaft des Pneumokokkenpräparates. Das könnte, wie die Autoren vermuten, darauf beruhen, daß zwischen der Pneumokokkenhyaluronidase und dem Antiserum eine lockere Verbindung zustande kommt, die zur Inaktivierung *in vitro* genügt, die aber *in vivo* wieder dissoziiert. Aber das gleiche Antiserum hemmt nicht die Wirkung einer von Streptokokken hergestellten Hyaluronidase, noch hemmt es die „spreading“ Wirkung dieser Präparate. Es ist also auch hier, wie oben bei Besprechung der antigenen Wirkung des R. F. bemerkt: Die Wirkung des Antikörpers richtet sich gegen den stofflichen Träger der Enzymwirkung, nicht aber spezifisch gegen die enzymatisch wirkende Wirkgruppe. Letzthin ist die Beziehung der diffundierenden zur schleimlösenden Eigenschaft mit R. F.

¹ MEYER, CHAFFEE, HOBBY und DAWSON: Hyaluronidases of bacterial and animal origin. *J. of exper. Med.* 73, 309—326 (1941).

Gegenstand einer größeren experimentellen Arbeit von G. FAVILLI (41) gewesen. FAVILLI kam auf Grund folgender Feststellungen zur Annahme einer Identität des Diffusionsfaktors mit einer Mucinase.

1. Auch ein nach der Methode von MANNOZZI-TORINI (71) hochgereinigter Hodenextrakt wirkte noch stark mucinolytisch.

2. Wird das wirksame Substrat erhitzt oder, im Falle von Schlangengift, durch homologes Immuneserum inaktiviert, so werden gleichzeitig beide Eigenschaften, sowohl das „spreading“-, als auch das mucinolytische Vermögen aufgehoben. In analoger Weise wurde dieses Zusammengehen auch beim FRAENKEL- und Pararäuschbrandbacillenkulturfiltrat von D. McCLEAN und C. HALE (76) nachgewiesen.

3. Auch die Diazobenzolsulfosäure hat als Na- wie auch als Proteinverbindung nicht nur diffundierende, sondern auch mucinolytische Eigenschaften und hierbei muß es sich notwendigerweise um ein und dieselbe Substanz handeln. An der Verringerung der Viscosität von Rindersynovialflüssigkeit gemessen tritt bei diesen „künstlichen“ R. F., wie man diese Diazoverbindungen im Gegensatz zu den „natürlichen“ in Hoden, Schlangengift, Blutegel usw. vorkommenden Diffusionsfaktoren bezeichnet hat, die Viscositätsverminderung langsamer ein, auch ist in der Folge die Viscositätsabnahme gleichförmiger und die Abnahme erreicht nicht den hohen Grad, wie es die „natürlichen“ R. F. bewirken.

Besteht also die Annahme zu Recht, daß die diffusionsfördernde Wirkung mit der der Mucinase auf bestimmte Substrate identisch ist, dann bemühte sich FAVILLI weiter, um zu beweisen, daß auch die Hypothese von CHAIN und DUTHIE (11), derzufolge die mucinolytische Fähigkeit der R. F. enzymatischen Charakter hat, richtig ist und kam dabei zu folgenden Feststellungen (41):

1. Betreffend den Einfluß der p_H des Milieus. Alle „natürlichen“ R. F. sind von der p_H in ihrer Fähigkeit Mucin zu lösen, abhängig. Am wenigsten empfindlich war noch der Hodenextrakt, dagegen waren die Schlangengifte hochempfindlich. Allgemein erfährt die Mucinolyse im sauren Milieu eine Steigerung und im alkalischen Milieu eine Hemmung. Letztere war beim Gift des *Crotalus terrificus*, das in der Verdünnung 1:2000 zur Verwendung kam, besonders ausgeprägt. Die Wirkung war bei p_H 9,0 stark reduziert und hatte bei p_H 5,0 ein Optimum. Die „künstlichen“ Diffusionsfaktoren, d. h. die Diazoverbindungen wiesen nur eine sehr geringe und für das Natriumsalz oder die Proteinverbindungen gleichsinnige Beeinflussung der Mucinolyse zwischen p_H 9,0 und 5,0 auf. Jedenfalls ist nach FAVILLI's Versuchen ein p_H -Optimum der Mucinolyse für die „natürlichen“ R. F. vorhanden.

2. Betreffend den Einfluß der Temperatur. Der Hodenextrakt wies bei 31° ein Optimum der Mucinolyse auf, während die Wirkung der Azoproteine durch die Temperatur nur wenig beeinflußt wurde.

3. Betreffend den Einfluß von Elektrolyten. Hier liegen verwickelte und im einzelnen noch nicht klar durchschaute Wirkungen vor.

J. MADINA VEITIA und T. H. QUIBELL (70) haben beobachtet, daß die NaCl-Konzentration auf die Viscosität von Nabelschnurmucin einen großen Einfluß hat. Die Viscosität nimmt mit steigender NaCl-Konzentration ab und steigt nach einem Minimum bei 5% NaCl wieder langsam ab.

Nach orientierenden Vorversuchen über den Einfluß der Salzkonzentration auf die Viscosität des Substrates kam FAVILLI zu folgenden Feststellungen

über die Mucinolyse. Bei Verwendung der bereits salzhaltigen Synovialflüssigkeit war ein Elektrolyteinfluß nicht deutlich erkennbar, benutzte FAVILLI aber Nabelschnurmucin, so machte es einen erheblichen Unterschied, ob die verwendeten Reagenzien in Aqua dest. oder in NaCl-Lösung oder in einer Phosphatpufferlösung gelöst zur Einwirkung gelangten.

Zum Beispiel war das Gift von *Lachesis*, *Vipera aspis* und *Ammodytes*, *Crotalus terrificus* und anderen Schlangen gegenüber Nabelschnurmucin wirkungslos, wenn sowohl das Mucin als auch das Gift in Aqua dest. oder in reiner NaCl-Lösung gelöst waren. Dagegen war bei Benutzung eines Phosphatpuffers von p_H 7,1 zur Lösung das Crotalustoxin sogar noch bei 1:4000 mucinolytisch aktiv. Bereits Zusatz einiger Tropfen einer Phosphatlösung können zu einer erheblichen Steigerung der Wirkung ausreichen, wenn letztere in reiner NaCl-Lösung nicht vorhanden war. Auch ROBERTSON, ROPES und BAUER (102) haben den fördernden Einfluß von Elektrolyten auf die Mucinasewirkung festgestellt. Dialysierte Mucinasewirkung hatte keine Wirkung auf dialysiertes Mucin. Phosphat- oder auch Citrat-Pufferlösung beschleunigte die Hydrolyse, während z. B. bei 0,01 Mol. Phosphatlösung in der Minute etwa 0,3 mg Mucin hydrolysiert wurden, waren es bei 0,02, 0,04, 0,08 molaren Phosphatlösung 0,6, 1,0 bzw. 1,1 mg Mucin.

Bei Benutzung von Hoden- oder Blutegelextrakt ließen sich so klare Beziehungen zwischen Mucinolysenwirksamkeit und Elektrolytgehalt nicht feststellen, wahrscheinlich weil diese Extrakte an und für sich schon genügend Salze enthalten. Das Interessante bei diesen Beobachtungen ist, daß nicht nur ein Einfluß von Elektrolytgehalt auf die Mucinolyse vorhanden ist, sondern daß hier bestimmte Elektrolyte spezifische Wirkungen zu haben scheinen.

4. Betreffend chemischer Umsetzungen im Substrat bei der Mucinolyse.

Wie schon oben erwähnt, kommt es bei der Mucinolyse im Substrat zur Bildung von Acetylglucosamin und Glucuronsäure. Aber es war auffallend, daß bei Benutzung von Hodenextrakt und von Schlangengift die Bildung nachweisbarer Mengen reduzierender Substanzen in den ersten Stunden des Versuches minimal ist (bei Einwirkung von Hodenextrakt und Schlangengift war Acetylglucosamin erst nach 4—5 Stunden und auch da nur in Spuren nachweisbar), während nach CHAIN und DUTHIE sowie FAVILLI's Beobachtungen der Abfall der Viscosität fast momentan einsetzt und in mindestens 1 Stunde vollständig zu sein pflegt. Dieser zeitliche Unterschied zwischen der Viscositätsänderung und der chemisch nachweisbaren Hydrolyse der Hyaluronsäure, die auch McCLEAN und HALE (76) beim FRAENKEL-Kulturfiltrat feststellte, gibt zur Überlegung Veranlassung, ob diesen beiden Vorgängen nicht doch getrennte und verschieden wirkende Mechanismen zugrunde liegen.

FAVILLI glaubt zur Erklärung dieses zeitlichen Unterschiedes annehmen zu dürfen, daß es zunächst unter dem Einfluß des mucinolytischen R. F. nur zu einer Spaltung der Hyaluronsäure von basischen Eiweißgruppen kommt, vielleicht auch zu einer Depolymerisation und damit erfolgt die rapide Abnahme der Viscosität. Erst in der weiteren Folge der an und für sich gleichen Einwirkung kommt es zur hydrolytischen Spaltung der Hyaluronsäure.

5. Betreffend die Spezifität des Substrates. Nach K. MEYER und J. W. PALMER (89, 90) kann man die Mucine in 2-Gruppen einteilen: In die erste Gruppe gehören die Mucine aus der Synovia, der Nabelschnur, dem Glaskörper, der

Cornea, dem Hühnersarkom usw. Diese Mucine sind chemisch charakterisiert durch die Gegenwart von Schwefelsäure. Ferner ist die Carboxylgruppe der Hyaluronsäure frei. Letztere ist leicht von Eiweiß trennbar und bildet entweder mit anorganischen Basen oder mit basischen Gruppen des Eiweißes salzartige Verbindungen. Es sind diese und nur diese Mucine, auf die der R. F. im Sinne der Viscositätsherabsetzung und als Hyaluronidase wirkt und alle diese Schleimarten sind nach LETTERER (65) und FAVILLI (41) mesenchymaler Abstammung, weswegen FAVILLI vorschlägt, diese Enzyme als Mesomucinasen zu bezeichnen, weil ihr Charakteristikum die Lösung von Schleim mesenchymalen Ursprungs ist.

Die zweite Gruppe von Mucinen ist dadurch chemisch charakterisiert, daß die Carboxylgruppe der Hyaluronsäure mit Polypeptiden verbunden ist. Diese Bindung ist durch Einwirkung von Säure oder von schwachem Alkali dissoziierbar. Hierzu gehören der Schleim aus der Glandula submaxillaris, aus der Uterusschleimhaut u. a. Das Prototyp dieser Gruppe ist der Magenschleim. Diese Schleime sind epithelialen Ursprungs (FAVILLI) und den R. F. gegenüber refraktär.

So fanden auch K. MEYER und CHAFFEE (85), daß die Mucoidinschwefelsäure des Magenschleimes gegen Hodenextrakt, sowie auch gegen einen Extrakt aus virulenten an R. F. reichen Pneumokokken völlig refraktär ist, und gleichfalls hatte in Versuchen von ROBERTSON und Mitarbeitern (102) die Hyaluronidase keine Wirkung auf Magenschleim (von Mensch oder Schwein), auf Speichel (von Mensch) wie auch auf die Chondroitinschwefelsäure im Rinderknorpel, der selbst nach einer Einwirkung der Enzymlösung von 1 Woche Dauer keine Änderung zeigte.

Wenn auch noch viele Einzelheiten weiterer Klärung bedürfen, so vermittelt die Gesamtheit der vorliegenden Arbeiten doch den Eindruck, daß die Annahme berechtigt ist, die diffusionsfördernde Wirkung auf die gleiche Substanz zurückzuführen wie die viscositätsherabsetzende und schleimlösende Wirkung. Das wirksame Agens ist eine Mucinase oder spezieller eine Hyaluronidase und auf die Wirkung dieser Fermente ist auch die diffundierende Wirkung zurückzuführen. Gerade der letztere ursächliche Zusammenhang wird durch die letzte Arbeit von CLAUDE (18) erhellt: Blutegelextrakt hat in der Kaninchenhaut eine sehr stark diffundierende Wirkung. Aus der Kaninchenhaut gelang es CLAUDE, eine mucinöse Substanz zu isolieren, deren Viscosität *in vitro* durch Blutegelextrakt sofort herabgesetzt wurde.

15. Technisches zur Prüfung der Wirksamkeit von R. F.

Um die Anwesenheit von R. F. und den Grad ihrer Wirksamkeit zu erkennen, gibt es zwei verschiedene Verfahren: *In vivo* an der Haut von Tieren und *in vitro* als Viscositätsmessung oder als chemische Prüfung auf Bildung reduzierender Substanzen.

Die Prüfung *in vivo*. Man kann nach DURAN-REYNALS und HOFFMAN und DURAN-REYNALS entweder Vaccinevirussuspensionen oder Farbstofflösungen (Trypanblau) intravenös geben und einige Stunden später auf der enthaarten Haut intracutan Injektionen des betreffenden R. F.-haltigen Substrates in verschiedenen Verdünnungen machen. Es kommt dann im Verlauf weniger Stunden zu einem umschriebenen Farbstoffaustritt in das Gewebe oder im Falle von Virus zu lokalisierten Efflorescenzen. Der Farbstoffaustritt ist bei Kaninchen

schwierig abzugrenzen, da die intravenöse Farbstoffinjektion eine gewisse diffuse schwachblaue Färbung der ganzen Haut bewirkt. Die Begrenzung der Diffusion von unter der Wirkung des R. F. capillar ausgetretenen Farbstoffes erkennt man oft besser auf der Innenseite der Haut nach Tötung des Tieres. Es ist daher zweckmäßiger das R. F.-Substrat zusammen mit Farbstoff (0,75%ige Lösung) intracutan zu injizieren. Schon sehr bald und im Laufe der ersten 24 Stunden zunehmend verbreitet sich von der Injektionsstelle ausgehend der Farbstoff diffus in die Fläche, deren Ausdehnung man zu messen hat. Dabei ist darauf zu achten, daß die Haut durch eine Assistenz gut angespannt wird, denn nur bei jedesmal wirklich ausgespannter Haut sind vergleichende Messungen zu erhalten. Dazu kommt, daß die Diffusion von Teilchen in der Haut je nach der betreffenden Hautstelle verschieden vor sich geht und immer eine Tendenz vorhanden ist, daß die Teilchen, und das mehr oder weniger der Injektion folgende Ödem, sich nach unten der Schwere folgend ausdehnen. Dazu kommt, daß sich die Tiere der gleichen Testlösung gegenüber individuell verschieden verhalten. Deshalb empfiehlt CLAUDE (16) die Ausbreitungsfläche der Testlösung durch die Fläche der Kontrollfarbstoff-NaCl-Lösung zu dividieren. Nur das Verhältnis $\geq 1,4$ soll dann als positiv für eine „spreading“ Wirkung anzusehen sein, während 1,1—1,3 zweifelhafte Werte darstellen und Zahlen $\leq 1,0$ negativ zu gelten haben.

Die Ausbreitung ist weitgehend abhängig von physiologischen und pathologischen Veränderungen des cutanen und subcutanen Gewebes, besonders ob eine Vermehrung oder eine Verminderung der Gewebsflüssigkeit damit einhergeht. Diese Verhältnisse sind sorgfältig von R. J. PARSONS und PH. D. McMASTER (99) untersucht worden. Diese Autoren benutzten Pontamine-skye blue (Du Pont Chemical Comp.) nachdem sie das Nasalz 3 Tage lang bis zur Chlorfreiheit dialysiert hatten. Davon machten sie mittels Tyrode- oder Locke-Lösung eine 2%ige (ebenfalls isotonische) Lösung.

Auf Grund solcher Erfahrungen ist für genaue Untersuchungen möglichst die obere Rückenhaut von Kaninchen zu benutzen. Zweckmäßig ist eine 0,75%ige Lösung von Trypanblau in physiologischer NaCl-Lösung, die zu gleichen Teilen in der Spritze mit dem R. F.-Substrat gemischt wird. Mehr wie 0,4 ccm Gesamtvolumen sollte intracutan nicht gespritzt werden.

Es ist vielfach Tusche als Farbstoff verwendet worden. Aber nach FAVILLI und McCLEAN (42) werden gereinigte Präparate aus Hodenextrakt an die Tusche-Teilchen adsorbiert, was mit dem Rohextrakt durch die Gegenwart von Schutzkolloiden unterbleibt. Zur besseren Ablesung der Ausbreitung der Tusche wird empfohlen (55, 56), die Haut mit $\frac{1}{100}$ verdünnter Pikrinsäure diffus gelblich zu färben. Jedenfalls ist Trypanblau besser geeignet als Tusche, doch Di.-Toxin ist nach obigen Autoren (42) besonders gut geeignet und fast ausschließlich von McCLEAN und Mitarbeitern benutzt worden. Die Toxindosis muß so gewählt werden, daß die Kontrolle, die Toxin mit NaCl-Lösung zu gleichen Teilen gemischt enthält, bei intracutaner Injektion gerade eine geeignete schwache Reaktion gibt. Diese Standardtoxindosis wird dann mit dem gleichen Volumen verschieden verdünnter R. F.-haltiger Extrakte gemischt. Zum Beispiel war die Toxinverdünnung der Autoren (42) 1 : 10000 und die Ausmessung der Kontrollreaktion war nach 48 Stunden 31×23 und 28×26 mm. Die Mischung mit

dem 1:10 verdünnten Extrakt gab 44×31 und mit dem 1:50000 verdünnten Extrakt 35×30 mm.

Die Prüfung in vitro. Die Prüfung in vitro stützt sich auf die Eigenschaft des R. F.-haltigen Substrates die Viscosität eines geeigneten Schleimes herabzusetzen. CHAIN und DUTHIE (11) benutzten *Synovialflüssigkeit*.

Diese wird zweckmäßig von Rindern auf dem Schlachthof gewonnen und zwar ist die Synovialflüssigkeit der Gelenke der Vorderbeine besser, als die anderen Gelenke, weil viscöser. Die Flüssigkeit ist im Eisschrank aufzubewahren und spätestens am folgenden Tage zum Versuch zu benutzen. Unmittelbar vor dem Gebrauch wird die Flüssigkeit lange und stark zentrifugiert, um Knochen- bzw. Knorpelsplitter sowie Fibringerinnsel zu entfernen (FAVILLI).

Um aus der *Synovialflüssigkeit das Mucin herzustellen*, sind ROBERTSON, ROPES und BAUER (102) folgendermaßen vorgegangen:

Die zentrifugierte Flüssigkeit (Volumen = a) wird 5fach mit Wasser verdünnt und mit Essigsäure bis zur Konzentration von 1% versetzt. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und in a/2 Volumen von 0,05 m sec. Natriumphosphat gelöst, was etwa 2 Stunden beansprucht. Diese Lösung wird dann unter guter Vermischung mit der doppelten Menge Alkohol versetzt. Die Niederschlagsbildung wird durch weiteren Zusatz von 1 Volumenteil Äther begünstigt. Der Niederschlag wird wie oben gewaschen und wieder gelöst. Diese Lösung gießt man in das 4fache Volumen (= 2a) von 1% Essigsäure. Das ausgefallte Mucin wird gewaschen und in 0,5%iger Lösung von Natriumcarbonat gelöst. Nach einer Dialyse von etwa 2 Wochen gegen kaltes Aqua dest. wird scharf zentrifugiert und die klare Flüssigkeit durch Verdunstenlassen im Kühlraum in Cellophanschläuchen eingengt. Dann wird eine 0,2 m Lösung eines Phosphatpuffers der p_H 7,4 zugesetzt, bis dessen Konzentration 0,05 molar beträgt.

Auf Zusatz von verdünnter Essigsäure gibt diese sehr viscöse Lösung einen weißen Niederschlag von Mucin, der in Wasser unlöslich ist. Der N-Gehalt des Mucins betrug etwa 12,5%. Er gab nach Hydrolyse etwa 7% Glucosamin.

Um aus der *Synovialflüssigkeit das Hyaluronsäurepolysaccharid zu gewinnen*, haben die obigen Autoren das folgende Verfahren angewendet:

Als Ausgangsmaterial dient der durch Essigsäure erzielte Niederschlag aus 10 Liter Synovialflüssigkeit, der in 2 Liter einer 0,5%igen Natriumcarbonatlösung gelöst und daraus durch Zusatz von 4 Volumenteilen 2%ige Essigsäure wieder gefällt wird. Das Mucin wird wieder gelöst in 2 Liter von 0,5%iger Natriumcarbonatlösung und gefällt durch Zusatz von 2 Volumen von mit Essigsäure angesäuertem Alkohol. Der Niederschlag wird wieder in 0,5%iger Natriumcarbonatlösung gelöst und auf $p_H = 9,0$ gebracht. Dann Zusatz von 5 g Trypsin und 36 Stunden bei 38° stehen lassen. Die sich ergebende noch viscöse Lösung gibt mit Essigsäure keinen Niederschlag mehr. Nun Zusatz von Trichloressigsäure bis zur Konzentration von 10%, um das noch in Lösung verbliebene Protein zu fällen. Dann wird zentrifugiert, die überstehende Lösung mit KOH neutralisiert und mit dem 3fachen Volumen Alkohol versetzt. Der Niederschlag wird in 600 ccm Wasser aufgenommen und wieder durch das 5fache Volumen von Alkohol gefällt. Schließlich Waschen des Niederschlages mit durch Essigsäure angesäuertem Äther und im Vakuum trocknen. Die Autoren erhielten aus 10 Liter Synovialflüssigkeit etwa 3 g Polysaccharid. Dieses war in Wasser leicht löslich. Seine 0,2%ige Lösung war etwa 40mal viscöser als Wasser bei 25° C.

Benutzt man zur viscosimetrischen Bestimmung der Aktivität des R. F. Präparate aus Nabelschnur oder Glaskörper, so ist die Rolle der Elektrolyte, wie weiter oben angegeben, zu beachten und die Lösung aller zum Versuch benutzten Reagenzien zweckmäßig in Phosphat Puffer vorzunehmen.

Zur *Herstellung eines Mucinpräparates aus Nabelstrang* ging FAVILLI in Anlehnung an Angaben von K. MEYER und PALMER folgendermaßen vor:

Sofort nach der Geburt wird der Nabelstrang abgeschnitten, gewaschen und bis zur Aufarbeitung in einem Behälter mit Aceton aufbewahrt. 10—15 Nabelstränge werden dann

auf einmal mit Fleischmaschine (Wolf) zerkleinert und dann mit 500 ccm Essigsäure extrahiert. Nach etwa einem Tage wird der Brei ausgepreßt, mit Alkohol gewaschen, um den Überschuß von Essigsäure zu entfernen, und dann mit 300 ccm Aqua dest., das vorher durch Zusatz von NaOH alkalisch gemacht war, extrahiert. Man preßt dann durch Gaze den Brei aus und filtriert die Flüssigkeit, die nun klar und fadenziehend ist. Die Extraktion mit Wasser wird im ganzen noch zweimal wiederholt und dann wird das Gemisch der 3 wässerigen Extraktlösungen mit dem 4—5fachen Volumen von Alkohol gefällt. Hierbei wird fortgesetzt durchgerührt, bis sich das Mucin völlig in Form einer fadenförmigen Masse abgesetzt hat, die man mit einem Glasstäbchen sammelt, während der gleichzeitig entstehende feine pulverförmige Niederschlag verworfen wird. Das Mucin wird im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet und dann im Mörser zerpulvert. Dieses Pulver ist gut wasserlöslich und gibt, zu 0,25% in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, eine genügend stark viscöse Lösung.

Für die *Herstellung einer Mucinlösung aus Glaskörper* empfiehlt FAVILLI folgende vereinfachte Vorschrift von MEYER und PALMER:

Die aus 30 frischen Rinderaugen (Schlachthof) gesammelten Glaskörper werden durch Gaze gepreßt. Die leicht fadenziehende Flüssigkeit wird mit dem 4—5fachen Volumen von Aceton unter ständigem Rühren versetzt. Es scheidet sich eine fadenförmige asbestartige Masse ab, von braunem durch Spuren von chorioideapigmentbedingtem Aussehen. Die fadenförmige Masse wird mit Glasstab gesammelt, mit Aceton gewaschen, einige Stunden im Thermostaten vorgetrocknet und dann anschließend im Exsiccator unter Vakuum nachgetrocknet und im Mörser zerrieben. Das so erhaltene Pulver ist wenig löslich, wird mit physiologischer NaCl-Lösung oder besser mit Phosphatpufferlösung extrahiert und nach Zentrifugierung bleibt eine klare viscöse Lösung. Durch Extraktion von 125 mg Pulver mit 10 ccm physiologischer Lösung erhält man eine Lösung von annähernd der gleichen Viscosität wie eine 0,25%ige Lösung von Nabelschnurmucin.

Literatur.

1. ASTBURY, W. T.: Zit. nach D. McCLEAN (1936).
2. AYLWARD, FRANCIS X.: Chemical nature of the REYNALS spreading factor from mammalian testicle. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **36**, 477—481 (1937).
3. BEHRING, O. v.: Ein Beitrag zur Kenntnis des REYNALSSCHEN Diffusionsfaktors. Z. Immunforsch. **1941** (im Druck).
4. BIER, O.: Influence de l'extrait testiculaire sur le phénomène de SHWARTZMAN. C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 407—410 (1933).
5. — et N. PLANET: Sur la présence d'un facteur qui augmente la perméabilité capillaire dans les extraits de peau normale. C. r. Soc. Biol. Paris **129**, 65—67 (1938).
6. — — Sur la perméabilité capillaire dans le phénomène de SHWARTZMAN. C. r. Soc. Biol. Paris **129**, 68—70 (1938).
7. BOYLAND, E. and D. McCLEAN: A factor in malignant tissues which increases the permeability of the dermis. J. of Path. **41**, 553—565 (1935).
8. BURNET, F. M.: SHWARTZMAN's phenomenon of local skin reactivity to bacterial products. J. of Path. **34**, 45—60 (1931).
9. CAFORALE, G.: L'influence du „facteur R“ sur l'implantation et la généralisation du B. tuberculeux aviaire. Boll. Soc. internaz. Microbiol., sez. ital. **11**, 144—157 (1939). Ref. Zbl. Bakter. **137**, 222.
10. CASTELLANI, G. T.: Ulteriori ricerche sul fattore di diffusione dei veleni degli ofidi. Specificità della neutralizzazione coi sieri immuni. Boll. Ist. sieroter. milan. **19**, 332—337 (1940).
11. CHAIN, E. and E. S. DUTHIE: A Mucolytic Enzyme in testis extracts. Nature (Lond.) **144**, 977 (1939).
12. CHRESTENSEN, J. F.: Die REYNALSSCHEN Faktoren im Harn. Hosp.tid. (dän.) **8**, 572 (1938). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **97**, 2.
13. — A spreading factor from Serum. J. of Path. **48**, 287—290 (1939).
14. CLAUDE, A.: Spreading properties of azo proteins in the dermis. Science (N.Y.) **78**, 151 (1933).
15. — J. of exper. Med. **62**, 229—244 (1935).

16. CLAUDE, A.: Spreading properties of leech extracts and the formation of lymph. *J. exper. Med.* **66**, 353—366 (1937).
17. — The enhancing effect of azo proteins on the lesions produced by vaccine virus, the Shope fibroma virus and the agent transmitting chicken tumor I. *J. of exper. Med.* **69**, 641—648 (1939).
18. — Spreading properties and mucolytic activity of leech extracts. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **43**, 684 (1940).
19. — and F. DURAN-REYNALS: On the existence of a factor increasing tissue permeability in organs other than testicle. *J. of exper. Med.* **60**, 457—462 (1934).
20. — — Chemical properties of the purified spreading factor from testicle. *J. of exper. Med.* **65**, 661—670 (1937).
21. COSENTINO, G.: Das Diffusionsphänomen der Hodenextrakte (Faktor R) im Granulationsgewebe. *Pathologica (Genova)* **32**, 26—33 (1940).
22. DAWSON, M. H.: Variations in the pneumococcus. *J. of Path.* **39**, 323—344 (1934).
23. DURAN-REYNALS, F.: Exaltation de l'activité du virus vaccinal par des extraits de certains organes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 6 (1928).
24. — The Effect of extracts of certain organs from normal and immunized animals. On the infective power of vaccine virus. *J. of exper. Med.* **50**, 327—340 (1929).
25. — The effect of testicle extract and of normal Serum on a transplantable epithelial tumor of the rabbit. *J. of exper. Med.* **54**, 493—498 (1931).
26. — The effect of antitesticular Serum on the enhancement value of testicle extract. *J. of exper. Med.* **55**, 703—712 (1932).
27. — Studies on a certain spreading factor existing in bacteria and its significance for bacterial invasiveness. *J. of exper. Med.* **58**, 161—181 (1933).
28. — Further studies on the influence of testicle extract upon the effect of toxins, bacteria and viruses and on the SHWARTZMAN- and Arthusphenomena. *J. of exper. Med.* **58**, 451—463 (1933).
29. — Reaction of spontaneous mouse carcinomas to blood-carried bacterial toxins. *Proc. Soc. exper. Biol. a, Med.* **32**, 1517—1521 (1935).
30. — The extent of local dispersion of infectious agents as a factor of resistance to infection. *J. of exper. Med.* **61**, 617—642 (1935).
31. — The invasion of the body by animal poisons. *Science (N.Y.)* **83**, 286, 287 (1936).
32. — Les „facteurs de diffusion“ et leur signification. *Ann. Inst. Pasteur.* **57**, 597—621 (1936).
33. — A spreading factor in certain snake venoms and its relation to their mode of action. *J. of exper. Med.* **69**, 69—81 (1939).
34. — and A. CLAUDE: Further experiments on the effect of testicle extract on the agent of chicken tumor I. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 67, 68 (1934).
35. — and F. W. STEWART: The action of tumor extracts on the spread of experimental vaccinia of the rabbit. *Amer. J. Canc.* **15**, 2790—2797 (1931).
36. — et J. SUÑER PI: Exaltation de l'activité du Staphylocoque par les extraits testiculaires. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 1908 (1928).
37. EVANS, M. G. u. J. MADINAVEITIA: Der Wirkungsmechanismus diffusionsbegünstigender Faktoren. *Biochemic. J.* **34**, 613—620 (1940). *Ref. Chem. Zbl.* **1940 II**, 3660.
38. FAVILLI, G.: The effect of testicle extract on red blood cells in vitro. *J. of exper. Med.* **54**, 197—206 (1931).
39. — The influence of some organ extracts on the permeability to water of seurchin eggs (*Arbacia punctata*). *J. cellul. a. comp. Physiol.* **2**, 1—10 (1932).
40. — Die Wirkung von Calciumsalzen und Urethan auf die Vaccineinfektion beim Kaninchen. *Boll. Soc. internaz. Microbiol., sez. ital.* **5**, 115—119 (1933). — Sulla esistenza di fattori di origine istogena capaci di modificare la permeabilità dei tessuti. VI. Azione antagonistica dell'estratto testicolare e di alcuni sali di calcio e derivati dell'acido carbammico (uretani). *Contributo allo studio del meccanismo della immunità locale. Sperimentale* **87**, 451—469 (1933).
41. — Proprietà mucinolitiche dei fattori diffusori. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **19**, 481—500 (1940).
42. — and D. McCLEAN: The influence of testicular extracts upon the fragility of red blood cells and upon the dispersion of Indian ink particles in the dermis. *J. of Path.* **38**, 153—165 (1934).

43. FAVILLI, G. and D. McCLEAN: The influence of tissue permeability on local immunity. *J. of Path.* **45**, 661—680 (1937).
44. FELLOWES, O. N. u. P. HUDSON: Der DURAN-REYNALS Faktor in den Organen erwachsener und fetaler Meerschweinchen und sein Einfluß auf das Vaccinevirus. *Amer. J. Hyg.* **30**, 11—20 (1939).
45. FRIEDHELM: Sind die Lymphdrüsen primäre Blutfilter? Eine morphologische und experimentelle Untersuchung. *Frankf. Z. Path.* **35**, 549—573 (1927).
46. GAETANI, G. F. DE: *Boll. Soc. Biol. sper.* **7**, 8 (1932).
47. GLENNY, A. T., LLEWELLYN-JONES and J. M. MASON: The intracutaneous method of testing the toxins and antitoxins of the gas gangrene organisms. *J. of Path.* **34**, 201—211 (1931).
48. GOODNER, K.: The development and localization of the dermal pneumococcal lesion in the rabbit. *J. of exper. Med.* **54**, 847—858 (1931).
49. — The effect of pneumococcus autolysates upon pneumococcus dermal infection in the rabbit. *J. of exper. Med.* **58**, 153—160 (1933).
50. GRATIA, A. et R. LINZ: Les Phénomènes de SANARELLI et de SHWARTZMAN ou l'allergie hémorragique. *Ann. Inst. Pasteur* **49**, 131—185 (1932).
51. HEGEMANN, GERD: Über Streptokokkengifte. *Arch. f. Hyg.* **121**, 331—348 (1939).
52. HOBBY, GL. L., M. H. DAWSON, K. MEYER and E. CHAFFEE: The relationship between spreading factor and hyaluronidase. *J. of exper. Med.* **73**, 109—123 (1941).
53. HOBSON, A. D.: The effect of fertilisation on the permeability to water and on certain other properties of the surface of the egg of *psammochinus miliaris*. *J. of exper. Biol.* **9**, 69—92 (1932).
54. HOFFMAN, D. C.: The effect of testicular extract on filterable viruses. *J. of exper. Med.* **53**, 43—50 (1931).
55. — and F. DURAN-REYNALS: The influence of testicle extract on the intradermal spread of injected fluids and particles. *J. of exper. Med.* **53**, 387—398 (1931).
56. — — The mechanism of enhancement of infections by testicle extract. *Science (N.Y.)* **72**, 508 (1930).
57. — F. PARKER and T. T. WALKER: The effect of testicle extract on the Rous Sarcoma. *Amer. J. Path.* **7**, 523—532 (1931).
58. HOWITT, B. F.: Certain properties of the virus of equine encephalomyelitis. *J. inf. Dis.* **55**, 138 (1934).
59. INOUYÉ, Z.: De la réceptivité de la muqueuse intestinale ou cours de l'immunisation contre le vibron cholérique. *Ann. Inst. Pasteur* **42**, 394—402 (1928).
60. JORPES, E., H. HOLMGREN u. O. WILANDER: Über das Vorkommen von Heparin in den Gefäßwänden und in den Augen. Ein Beitrag zur Physiologie der EHRlich'schen Mastzellen. *Z. mikrosk.-anat. Forschg* **42**, 279—301 (1937).
61. KABAT, E. A.: A polysaccharide in tumors due to a virus of leucosis and sarcoma of fowls. *J. of biol. Chem.* **130**, 143—147 (1939).
62. KENDALL, F. E., M. HEIDELBERGER and M. H. DAWSON: A serologically inactive polysaccharide elaborated by mucoid strains of group A hemolytic streptococcus. *J. of biol. Chem.* **118**, 61—69 (1938).
63. KRAUT, H., E. K. FREY u. E. WERLE: Über die Inaktivierung des Kallikreins. *Z. physiol. Chem.* **192**, 1—21 (1930).
64. LEDINGHAM, J. C. G. and M. M. BARRATT: On the visceral lesions that may accompany experimental vaccinia in rabbits. *Lancet* **2**, 515—519 (1929).
65. LETTERER, E.: Über epitheliale und mesodermale Schleimbildung. Leipzig: S. Hirzel 1932.
66. LUCKÉ, B., H. K. HARTLINE and M. McCUTCHEON: Further studies of the kinetics of osmosis in living cells. *J. gen. Physiol.* **14**, 405—419 (1931).
67. LURIE, M. B.: Nature of inherited natural resistance to tuberculosis. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **39**, 181—187 (1938).
68. — and P. ZAPPASODI: Relative spread of particulate and diffusible substances in the skin of male and female rabbits. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **42**, 741—744 (1939).
69. MADINAVEITIA, JUAN: Studies on diffusing factor III. *Biochemic. J.* **33**, 1470—1477 (1939).

70. MADINAVEITIA, JUAN and T. H. H. QUIBELL: Studies on diffusing factor VI. The action of testicular extracts on the viscosity of vitreous humor preparations. *Biochemic. J.* **34**, 625—631 (1940).
71. MANNOZZI-TORINI, M.: Esperimente di separazione del fattore diffusore dell'estratto testicolare mediante l'adsorbimento. *Arch. di Sci. biol.* **25**, 473—486 (1939). *Ref. Chem. Zbl.* **1940 II**, 1889.
72. McCLEAN, D.: The influence of testicular extract on dermal permeability and the response to vaccine virus. *J. of Path.* **33**, 1045—1070 (1930).
73. — *J. of Path.* **34**, 459 (1931).
74. — The Influence on tissue permeability of a substance extracted from mammalian testes. *Biol. Rev. Cambridge, philos. Soc.* **8**, 345—356 (1933).
75. — A Factor in culture filtrates of certain pathogenic bacteria which increases the permeability of the tissues. *J. of Path.* **42**, 477—512 (1936).
76. — and C. W. HALE: Mucinase and tissue permeability. *Nature (Lond.)* **145**, 867, 868 (1940).
77. — and W. T. J. MORGAN: The influence of purified testicular extract upon the rate of absorption of antitoxin. *J. of Path.* **36**, 193, 194 (1933).
78. — — and G. FAVILLI: Further observations on the influence of testicular extract on the rate of absorption of Diphtheria antitoxine and on the response to immunization with toxoid. *J. of Path.* **38**, 253—258 (1934).
79. McDOWELL HAMMON, W.: Attempts to propagate poliomyelitis virus through serial passage in cotton rats by „spreading“ of DURAN-REYNALS. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **45**, 124—126 (1940).
80. MENKIN, V.: Studies in inflammation. I. Fixation of vital dyes in inflamed areas. *J. of exper. Med.* **50**, 171—180 (1929).
81. — and M. F. MENKIN: II. A measure of the permeability of capillaries in an inflamed area. *J. of exper. Med.* **51**, 285—293 (1930).
82. MEYER, K.: The chemistry and biology of mucopolysaccharides and glycoproteins. *Cold Spring Harbor Symp. on quantit. Biol.* **6**, 91—102 (1938).
83. — and E. CHAFFEE: Hyaluronic acid in pleura fluid associated with malignant tumor involving pleura and peritoneum. *J. of biol. Chem.* **133**, 83—91 (1940).
84. — — *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **42**, 797—800 (1939).
85. — — Mucopolysaccharide acid of cornea and possible relation to the „spreading factor“. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **43**, 487 (1940).
86. — R. DUBOS and E. M. SMYTH: The hydrolysis of the polysaccharide acids of vitreous humor of umbilical cord and of *Streptococcus* by the autolytic enzyme of pneumococcus. *J. of biol. Chem.* **118**, 71—78 (1937).
87. — GL. L. HOBBY, E. CHAFFEE and M. H. DAWSON: Relationship between „spreading Faktor“ and Hyaluronidase. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **44**, 294—296 (1940).
88. — — E. CHAFFEE and M. H. DAWSON: The hydrolysis of hyaluronic acid by bacterial enzymes. *J. of exper. Med.* **71**, 137—146 (1940).
89. — and J. W. PALMER: The polysaccharide of the vitreous humor. *J. of biol. Chem.* **107**, 629—634 (1934).
90. — — On Glycoproteins. II.: The polysaccharides of vitreous humor and of umbilical cord. *J. biol. of Chem.* **114**, 689—703 (1936).
91. — — and E. M. SMYTH: On Glycoproteins V. Protein complexes of chondroitin-sulfuric acid. *J. of biol. Chem.* **119**, 501—506 (1937).
92. — and E. M. SMYTH: On Glycoproteins VI.: The preparation of chondroitinsulfuric acid. *J. of biol. Chem.* **119**, 507—510 (1937).
93. — — The isolation of a mucoitin disulfuric acid from gastric mucin. *J. of biol. Chem.* **123** (1938).
94. — — and M. H. DAWSON: The isolation of mucopolysaccharide from synovial fluid. *J. of biol. Chem.* **128**, 319—327 (1939).
95. — — and J. W. PALMER: On Glycoproteins III. The polysaccharides from pig gastric mucosa. *J. of biol. Chem.* **119**, 73—83 (1937).
96. — — and E. GALLARDO: On the nature of the ocular fluids. II. The hexosamine contents. *Amer. J. Ophthalm.* **III**, s. **21**, 1083—1090 (1938).
97. MORGAN, W. T. J. and D. McCLEAN: Purification of a substance present in the testicle which increases tissue permeability. *J. Soc. chem. Ind. (Chem. Industr. Sect.)* **51**, **44**, 912 (1932).

98. NAGELL, H. u. J. LANGHANS: Über die Granulations- und epithelisierungsfördernde Wirkung des Hodenextraktes. *Münch. med. Wschr.* **1930 I**, 450, 451.
99. PARSONS, R. J. and PH. D. McMASTER: Normal and pathological factors influencing the spread of a vital dye in the connective tissue. *J. of exper. Med.* **68**, 869—890 (1938).
100. PIJOAN, M.: The action of testicle-, kidney- and spleen extracts on the infective power of bacteria. *J. of exper. Med.* **53**, 37—42 (1931).
101. RADICI: *Boll. Ist. sieroter. milan.* **18**, 316 (1939).
102. ROBERTSON, W. VAN B., M. W. ROPES and W. BAUER: Mucinase: a bacterial enzyme, which hydrolyzes synovial fluid mucin and other mucins. *J. of biol. Chem.* **133**, 261 bis 276 (1940).
103. ROMANO, M.: *Pathologica (Genova)* **31**, 253 (1939). *Ref. Chem. Zbl.* **1939 II**, 1906.
104. ROMANOFF, A.: The effect of testicular extract (REYNALS spreading factor) upon human skin. *J. Allergy* **10**, 36—39 (1938). *Ref. Zbl. Bakter.* **134**, 76.
105. VAN DER SCHUEREN, G.: Influence d'extraits tumoraux sur le virus et l'infection staphylococcique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **120**, 261—263 (1935).
106. SCHULTZ, M. P. and E. J. ROSE: The evolution of disseminated bacterial infection in guinea-pigs. Influence of treatment with insulin and phloridzin. *Publ. Health Rep.* **54**, 657 (1939).
107. SHWARTZMAN, G.: The phenomenon of local skin reactivity to bacterial filtrates: Elicitation of local reactivity by way of the vascular system. *J. of exper. Med.* **62**, 621—644 (1935).
108. SEASTONE, C. V.: Hemolytic streptococcus: Lymphadenitis in guinea pigs. *J. of exper. Med.* **70**, 347—359 (1939).
109. — The virulence of group C. hemolytic Streptococci of animal origin. *J. of exper. Med.* **70**, 361—378 (1939).
110. SPINELLI, A.: Osservazioni intarno alla influenza di estratti di organo sulla permeabilità dei tessuti. Azione dagli estratti tiroidei. *Riv. Pat. sper.* **9**, 203—211 (1932).
111. SPRUNT, D. H., CH. W. HOOKER and J. S. RAPER: Relation of spermatogenesis to the factor in the testis which increases tissue permeability. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **41**, 398—402 (1939).
112. STEWART, FR. W. and F. DURAN-REYNALS: A study of the generalization of vaccine virus from enhanced skin lesions. *J. of exper. Med.* **50**, 341—353 (1929).
113. TANZER, R. C.: The effect of testicle extract on the growth of transplantable Mouse tumors. *J. of exper. Med.* **55**, 455—463 (1932).
114. THOMAS, R. M. and F. DURAN-REYNALS: The Degree of dispersion of the bacillus as a factor in infection and resistance in experimental tuberculosis. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 1201 (1934). — *J. of exper. Med.* **52**, 39—64 (1935).
115. THOMPSON, R.: Experiments with the virus of poliomyelitis. *J. of exper. Med.* **51**, 777—785 (1930).
116. TULLIO, GIUFFRÉ: Experimentaluntersuchung über die Veränderung der Diffusion des Hodenextraktes bei Tieren mit Brandwunden. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **18**, 517 bis 526 (1939).
117. WALKER, T. T. and D. C. HOFFMAN: The effect of testicular extract on experimental tuberculosis in rabbits. I. Skin lesions. *Amer. J. Path.* **9**, 651—657 (1933).

Nachtrag.

Der Vollständigkeit halber sei hier auf einen Sitzungsbericht der Pariser Akademie der Wissenschaften vom 2. September 1918 verwiesen¹, in dem S. VORONOFF und E. BOSTWICK berichten, daß das Pulpagewebe von Hoden besser wie das aller anderen soweit geprüften Organe imstande ist, auf Granulationsgewebe aufgelegt, dieses zur Neubildung anzuregen. Die besten Ergebnisse wurden mit dem Hodengewebe eines 1 Jahre alten Widders erzielt. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese auffallend granulationsfördernde Wirkung der Hodenpupa auf ihren Gehalt an REYNALSSchen Diffusionsfaktor beruht.

¹ VORONOFF, S. und E. BOSTWICK: *Ref. Münch. med. Wschr.* **1919 I**, 672.

VIII. Die Chemotherapie der Kokkenerkrankungen mit Sulfonamiden.

Von

J. KIMMIG-Kiel.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Kiel [Leitung: Professor Dr. VONKENNEL].)

Mit 34 Abbildungen.

Inhalt.

| | Seite |
|---|-------|
| Vorwort von Professor Dr. VONKENNEL | 396 |
| 1. Chemie der Sulfonamide | 398 |
| 2. Nachweis, Resorption und Ausscheidung der Sulfonamide | 402 |
| 3. Die Wirkung der Sulfonamide auf die Gonokokken | 418 |
| 4. Die chemotherapeutische Beeinflussung der Streptokokkeninfektion durch Sulfonamide | 436 |
| 5. Chemotherapeutische Beeinflussung der Meningitis epidemica | 440 |
| 6. Chemotherapeutische Behandlung der Staphylokokkeninfektion. | 442 |
| 7. Die chemotherapeutischen Erfolge bei Pneumokokkenerkrankungen mit Sulfonamiden | 443 |
| 8. Der Wirkungsmechanismus der Sulfonamide bei verschiedenen Kokkeninfektionen | 445 |
| 9. Die durch Sulfonamide verursachten Nebenerscheinungen | 448 |
| Literatur | 452 |

Vorwort.

Die heutige Chemotherapie hat alte Wurzeln.

Das weiß der eine oder andere unter den Ärzten, die ihr obliegen mit den reinen organischen, aliphatischen und cyclischen Verbindungen des Quecksilbers, des Arsens, des Kupfers, des Wismuts, des Goldes, des Silbers, des Antimons, des Vanadiums usw.

Die Praxis der Chemotherapie ist ein ganz anderes Ding: sie war lange vor jedem Chemiker und vor jedem Arzt und eine empirische und chemotherapeutische Kunst wird sich auch nicht aus Voraussetzungen und Vermutungen und Überlegungen, aus Wünschen und Versprechungen, aus Meistersprüchen und Schülerhandwerk entwickeln, sondern aus fortgesetzten Beobachtungen über chemotherapeutische Wirkungen, wohlüberlegten Versuchen im Laboratorium des Biologen und scharf beobachteten Einzelerfahrungen des umsichtigen Arztes am kranken Menschen¹.

Es entspricht den einfachsten Überlegungen einer Heilkunde, diejenigen Stoffe, die unserem wichtigsten Sinnesorgan — dem Auge — durch ihre Schönheit, durch ihre Reinheit und durch ihre Unveränderlichkeit imponieren oder solche,

¹ STICKER: Klin. Wschr. 1926 I, 947.

die die Fähigkeit haben, in die einfachsten organischen Elemente des Gewebes — die Zellen einzudringen, als Heilmittel zu versuchen. So entstand die Chemotherapie mit Edelmetallen und mit Farbstoffen. Der erste therapeutisch angewandte Farbstoff dürfte wohl das Naturprodukt Indigo gewesen sein, das schon im Altertum zur Heilung von Geschwüren benützt wurde. Der erste im Jahre 1771 synthetisch erhaltene Farbstoff, die *Pikrinsäure*, besitzt bereits chemotherapeutische Wirksamkeit. PERKINS d. Ä. hat im Jahre 1856 den ersten Anilinfarbstoff, das *Mauvein* gefunden, bei dem chemisch ganz unmöglicher Versuch, aus Anilin ein synthetisches Chinin herzustellen. Aus der Reihe der Anthrachinone kennen wir die technisch so wichtigen und so schönen Indanthrenfarbstoffe, medizinisch wertvolle drastische Abführmittel und Arzneimittel gegen Hautkrankheiten. Die Triphenylmethanderivate haben uns die bakteriologisch wichtigen Farbstoffe *Brillantgrün*, *Fuchsin*, das *Methyl-* und *Gentianaviolett* geliefert, und in der Behandlung der extrapulmonalen Tuberkulose wird gerade in jüngster Zeit wieder ein neuer synthetischer Farbstoff dieser Gruppe, das *Rubrophen*, sehr diskutiert, dem aber unserer Erfahrung nach nur eine roborierende Wirkung zukommt. BENDA hat ein Acridinderivat, einen gelben Farbstoff — ein *Flavin* — dargestellt, bei dem EHRlich eine deutliche Wirkung auf Trypanosomen fand, das *Trypaflavin* und noch vor wenigen Jahren wurden andere Acridinderivate — das *Gonoflavin* und *Gonacrine* zur Behandlung der Gonorrhöe versucht; sie konnten sich aber nicht durchsetzen. Dagegen ist ein wertvolles Produkt dieser Reihe, das *Atebrin*, geworden, das den Zyklus der Malariaplasmodien an der gleichen Stelle wie Chinin unterbricht. Im Prinzip war es aber bis zu dieser Etappe immer nur gelungen, die schon relativ hoch differenzierten Lebewesen, wie Protozoen und Spirochäten, mit chemotherapeutischen Mitteln zu treffen. Dagegen war man in der Chemotherapie von Bacillen und Kokken, die unter den Mikroorganismen die niedrigste Stelle einnehmen, über gewisse Anfangserfolge nicht hinausgekommen, was ja gerade die Venerologen für den Tripper zu einem restlosen Pessimismus bei der Diskussion der Chemotherapie dieser Krankheit veranlaßte und ihren therapeutischen Konservatismus bis noch vor wenigen Jahren rechtfertigte, wie wir heute für die Tuberkulose noch zu einer solchen Stellungnahme neigen. Es gibt kaum ein Gebiet in der ganzen Medizin, wo wir den Heilerfolg klinisch, bakteriologisch, serologisch und katamnestic so exakt und so objektiv registrieren können wie bei den echten und obligaten Infektionskrankheiten, die der Venerologe behandelt: Syphilis und Gonorrhöe. Wenn wir heute diese Krankheiten in ihren Frühstadien in Behandlung nehmen, dann können wir alle Indikatoren einer Heilung erfüllen. Wenn wir aber unterdosiert und verzettelt behandeln, wenn wir nicht sorgfältig kontrollieren oder uns nur gar auf tangentialen Allgemeinmaßnahmen verlassen, wie Ausschaltung der Genußgifte, dann können wir bei der Syphilis ebenso exakt das Auftreten der tertiären, visceralen und Metalues feststellen und sind verantwortlich an der Verseuchung von Generationen, wie bei der Gonorrhöe an einem jährlichen Geburtenausfall von 40000 Kindern durch Sterilität.

Die Chemotherapie wurde am meisten angegriffen und als paradox bezeichnet, weil sie es versucht hat, mit ihren Mitteln auf bestimmte Objekte zu zielen, die Zellen der Erreger zu vernichten, ohne die Zellen der Organe zu schädigen. Benützen wir aber nicht ein gleiches chemisches Zielen in der Histologie, der

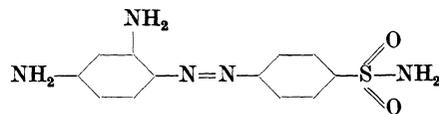
Bakteriologie, haben wir ihm nicht die Entdeckung der verschiedenen Blut-elemente zu verdanken. Die Differenzierung des Blutbildes und seine diagnostische Verwertung bedeutet aber die gleiche Verantwortung wie eine therapeutische Entscheidung und in der internen Medizin benützen wir die Affinität einer Naphthylaminsulfosäure zu einem pathologischen Eiweißkörper — die Kongorotprobe zum Nachweis einer Amyloidosis ebenfalls zu diagnostischen Zwecken.

Wir müssen nur unser Thema restlos beherrschen, denn: „Kein Arzt kann ohne die Alchemie sein, sonst ist er so wie ein Saukoch gegenüber einem Fürstenkoch“ (PARACELSUS).

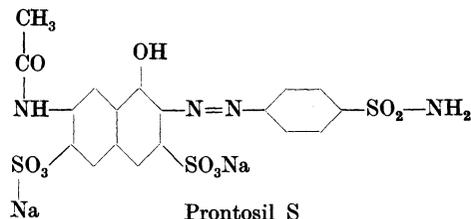
VONKENNEL-Kiel.

1. Chemie der Sulfonamide.

Der Grundkörper, von dem sich die Sulfonamide ableiten, ist das Amid der Paraaminobenzolsulfosäure, das Sulfanilamid. Trotzdem kaum 5 Jahre vergangen sind, seit man die wertvollen Eigenschaften dieser Verbindungsgruppe entdeckt hat, findet man in der Literatur eine merkwürdige Unkenntnis über die historischen Phasen dieser Entwicklung. Seit den Versuchen von EISENBERG sind die Bemühungen nicht erlahmt, in der Gruppe der Azofarbstoffe Stoffe ausfindig zu machen, denen eine therapeutische Wirkung bei bakteriellen Infektionen zukommt. MIETZSCH und KLARER stellten in den Jahren 1932 bis 1935 Azofarbstoffe her, von denen DOMAGK feststellte, daß ihnen eine chemotherapeutische Wirksamkeit bei der Streptokokkeninfektion der Maus zukam. Diese Azofarbstoffe enthielten Sulfamidgruppen, waren also ähnlich gebaut wie die bereits um das Jahr 1911 von HÖRLEIN gemeinsam mit DRESSEL und KOTHE aus textiltechnischen Gründen (bessere Wasch- und Walkechtheit) synthetisierten sulfanilamidhaltigen Azofarbstoffe. Die von DOMAGK (1) in die Therapie eingeführten Azofarbstoffe dieser Gruppe waren das Prontosil bzw. Prontosil S., zwei Verbindungen, denen die folgende Konstitution zukommt:



Prontosil

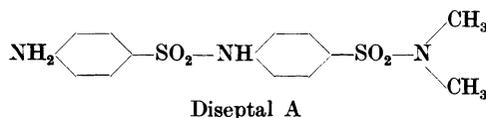
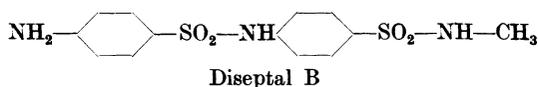
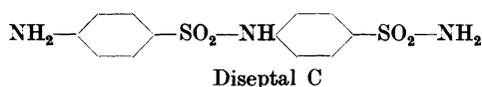


Prontosil S

TREFOUÉL und FRAU, NITTI und BOVET machten die sehr beachtliche Entdeckung, daß sich die chemotherapeutische Wirksamkeit der sulfonamidhaltigen Azofarbstoffe wenig ändert, wenn man in dem „Prontosil-Molekül“ die Aminobenzolgruppierung beliebig variiert, was ja schon zum Ausdruck kommt bei dem Vergleich von Prontosil mit Prontosil S. Auf Grund ihrer Beobachtungen

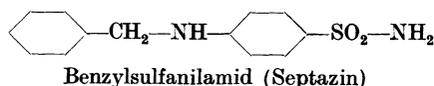
stellten sie die Hypothese auf, daß dem Sulfanilamid die therapeutisch wirksamen Eigenschaften zukommen und, daß die Azogruppierung keine notwendige Voraussetzung ist. In systematischen Versuchen konnte diese Hypothese von ihnen bewiesen werden. Sulfanilamid wurde im Jahre 1908 an der Technischen Hochschule in Wien von GELMO synthetisiert. Trotzdem dieser Körper jährlich tonnenweise hergestellt wurde, ahnte niemand, welche wertvolle therapeutische Eigenschaften er hatte. Für die Weiterentwicklung der „Sulfonamide“ war die Entdeckung von TREFOUÉL (1) grundlegend. Die mannigfache Variationsfähigkeit des Sulfonamidmoleküls führte rasch zur Entdeckung neuer Substanzen, die in ihrer Wirksamkeit dem Grundmolekül wesentlich überlegen waren.

MIETZSCH und KLARER synthetisierten Disulfonamidverbindungen (Diseptale), deren chemische Struktur durch folgende Formelbilder zum Ausdruck gebracht wird:

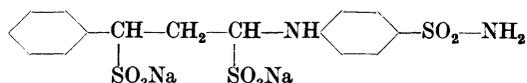


Ersetzt man im Sulfanilamid ein Wasserstoffatom der paraständigen Aminogruppe durch den Sulfanilsäurerest, so kommt man zum Diseptal C; Diseptal B bzw. Diseptal A enthalten zusätzlich statt der Wasserstoffatome der Sulfamidgruppe jeweils 1 bzw. 2 Methylgruppen.

GOSSÉDET, DESPOIS, GÉILLIOT und MAYER untersuchten ein an der paraständigen Aminogruppe durch den Benzylrest substituiertes Sulfanilamid, das 4-Benzylparaaminobenzolsulfonamid:



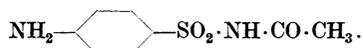
Eine ähnliche Verbindung liegt im Solu-Septazin vor, bei dem die Substitution mit einem 2 Sulfogruppen tragenden Phenylpropanrest durchgeführt ist:



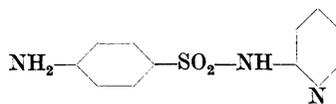
4-Phenylpropylaminophenylsulfonsäureamid-2,6-disulfonsaures Natrium

Von den para-substituierten Sulfanilamidderivaten sind damit die wichtigsten genannt. Die Substitution an der paraständigen Aminogruppe hat sich nicht besonders bewährt; jedenfalls sind durch die Veränderungen des Sulfanilamidmoleküls an der Amidgruppe der Sulfogruppe weit größere Erfolge erzielt worden, und zwar sowohl in bezug auf Verträglichkeit als auch auf Wirksamkeit.

Als erste haben DOHRN und DIEDRICH ein an der Sulfamidgruppe durch einen Acetylrest substituiertes Paraaminobenzolsulfonamid dargestellt, dem folgende Konstitution zukommt:



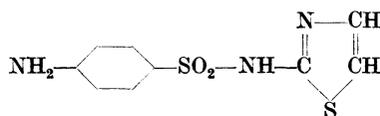
Nach den Untersuchungen von VONKENNEL handelt es sich beim Albucid um ein Heilmittel mit ausgezeichneten gonocyten Eigenschaften und bester Verträglichkeit. Ein ganz wesentlicher Fortschritt wurde erzielt, als in der Sulfanilsäure die saure Hydroxylgruppe statt durch die Amidgruppe durch Basen aus der heterocyclischen Reihe ersetzt wurden. 1938 berichtet WHITBY über die experimentellen Ergebnisse mit einer Verbindung, die statt der Amidogruppe das 2-Amidopyridin enthielt. Die Verbindung wurde von den Chemikern EVANS und PHILIPPS der Fa. May und Baker synthetisiert.



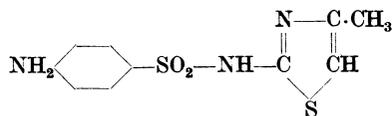
Sulfapyridin

M und B 693; Paraaminobenzolsulfon-2-amidopyridin.

Nachdem mit dem Sulfapyridin die Reihe der Sulfonamide mit einem heterocyclischen Rest an der sauren Sulfogruppe eröffnet war, war es nicht erstaunlich, daß die Synthese ähnlich gebauter Substanzen mit heterocyclischen Resten nicht lange auf sich warten ließ. Ende Februar 1940 berichten LAUDON und SJÖGREN über ein Sulfamidothiazol, dem sie die folgende Strukturformel zuerteilen.

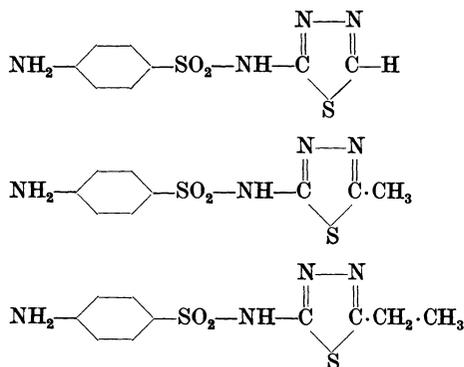


Die Verbindung wurde etwa zu gleicher Zeit von FOSBINDER und WALTER, LOTT und BERGHEIM in den vereinigten Staaten und von HARTMANN in der Schweiz synthetisiert. Die enge Verwandtschaft, die zwischen dem Thiazol- und Pyridinring besteht und die ihr Analogon zwischen Benzol- und Thiophenring hat, macht die Tatsache, daß diesem Präparat noch bessere therapeutische Eigenschaften zukommen als dem Sulfapyridin verständlich. Gleich wirksam, wenn nicht noch wirksamer, ist das von einer ungarischen Firma in den Handel gebrachte Sulfamethylthiazol



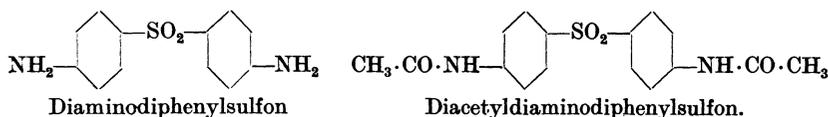
Die Sulfathiazole zeichnen sich gegenüber dem Sulfapyridin hauptsächlich durch die bessere Verträglichkeit bei einer etwas besseren Wirksamkeit aus.

VONKENNEL und KIMMIG führten in das Sulfanilamidmolekül den Thiodiazolring ein. Im Januar 1941 berichten sie über die experimentellen Ergebnisse in vitro und in vivo, der folgenden von ihnen dargestellten Verbindungen.

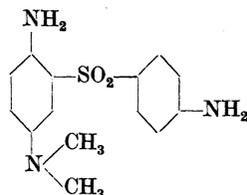


Bei etwa gleicher Wirksamkeit sind das Sulfamethylthiodiazol und das Sulfaäthylthiodiazol in bezug auf die Verträglichkeit dem Sulfathiazol und Sulfamethylthiazol noch überlegen.

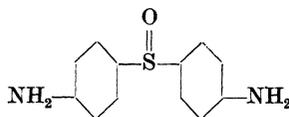
In diesem Zusammenhang sind nun noch zwei Verbindungsgruppen zu erwähnen, die zwar wegen ihrer Toxizität sich klinisch bis jetzt nicht durchsetzen konnten, die aber ausgezeichnet wirksam sind. FOURNEAU, BUTTLE, TREPOUËL, NITTI und BOVET wiesen als erste auf die chemotherapeutischen Eigenschaften des Diaminodiphenylsulfons und dessen Diacetylverbindung hin.



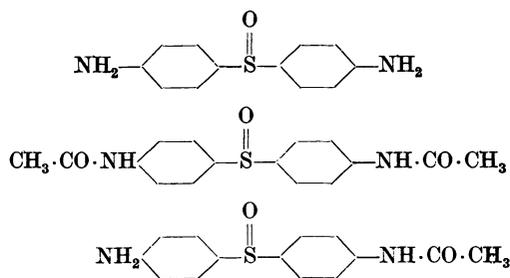
Wir selbst haben aus dieser Reihe ein Sulfon synthetisiert, das sich vom Dimethylparaphenylendiamin ableitet und dem die für die Diaminodiphenylsulfone so charakteristische Tendenz zur Ausbildung von Cyanosen fehlt, das aber bezüglich seiner Wirksamkeit viel zu wünschen übrig läßt.



LEVADITI, GIRARD, VAISMAN untersuchten das 4'-nitro-4-aminodiphenylsulfoxyd und konnten von ihm feststellen, daß ihm ausgezeichnete gonocyte Eigenschaften zukommen.



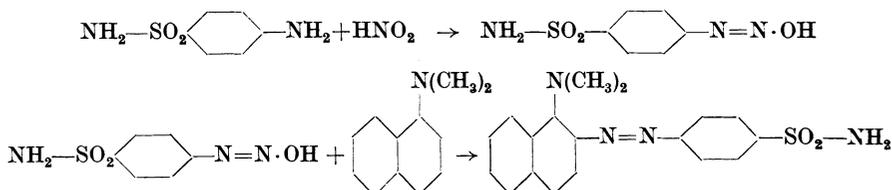
VONKENNEL prüfte klinisch das Diaminodiphenylsulfoxyd, das Diacetyldiaminodiphenylsulfoxyd und das Monoacetylmonoaminodiphenylsulfoxyd. Über die gonocyten Eigenschaften und Toxizität dieser Verbindungen wird später berichtet werden.



VONKENNEL prüfte auch Derivate der Paraaminobenzolsulfinsäure. Es wurden klinisch das Paraacetylaminophenylsulfonamid und Paranitrobenzolsulfonamid untersucht und festgestellt, daß dem Paranitrobenzolsulfonamid gonocytische Wirkung zukommt, daß aber der Körper infolge seiner Tendenz zur Cyanosebildung zu toxisch ist. Die Sulfonamide werden im Duodenum verseift, weshalb diese an sich günstigen Verbindungen mit 4wertigem Schwefel schlechte therapeutische Eigenschaften besitzen.

2. Nachweis, Resorption und Ausscheidung der Sulfonamide.

Die gebräuchlichsten Nachweismethoden der Sulfonamide beruhen auf Reaktionen, die durch die paraständige Aminogruppe des Benzolkerns, die sämtlichen Sulfonamiden gemeinsam ist, bedingt sind. MARSHALL hat als erster für das Paraaminobenzolsulfonamid eine brauchbare Nachweismethode ausgearbeitet. Er diazotierte die Verbindung in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit und kuppelte anschließend im alkalischen Medium mit Dimethyl-*a*-naphthylamin zum Azofarbstoff. Die Reaktion läßt sich, wie folgt, formulieren:



Die Methode ist auf sämtliche Sulfonamide übertragbar. Die Auswertung der gelb bis tiefrot gefärbten Azofarbstoffe erfolgt colorimetrisch. Die Methode ist verschiedentlich abgeändert worden, dadurch, daß mit allen möglichen Phenolen und Aminen gekuppelt wurde. Da diese Änderungen nichts Neues der Nachweismethode brachten, können sie übergangen werden. KÜHNAU arbeitete eine Methode aus, die auf der Kondensation von Dimethylparaaminobenzaldehyd mit der paraständigen Aminogruppe beruht. Die Methode ist aber nicht ganz so empfindlich und auch weniger spezifisch. Die MARSHALLSche Methode läßt sich auf Blut, Liquor, Urin, Milch, Fruchtwasser, Speichel usw. anwenden, notwendig ist nur, daß vor Durchführung der Reaktion die in Frage kommenden Körperflüssigkeiten jeweils entweißt werden, was am zweckmäßigsten mit Toluolsulfosäure bzw. Trichloressigsäure erfolgt. Wir haben die MARSHALLSche Methode in etwas veränderter Form bei unseren Bestimmungen angewandt. Unsere Methode soll hier kurz beschrieben werden.

Reagenzien:

1. 2-n-Salzsäure;
2. 0,5% Natriumnitritlösung (500 mg Natriumnitrit werden in 1000 ccm doppeldestilliertem Wasser gelöst);
3. 1% Lösung von analysenreinem Harnstoff;
4. $\frac{1}{2} \frac{0}{100}$ ige Lösung von Albucid, Sulfanilamid, Uliron, Cibazol, Ultraseptyl usw.;
5. 40% Natronlauge;
6. 20% Trichloressigsäure.

Ausführung der Reaktion:

a) 2 ccm Serum werden mit 2 ccm 20%iger Trichloressigsäure enteiweißt. Die Enteiweißung wird gleich in einem Zentrifugenröhrchen durchgeführt. Anschließend wird zentrifugiert, und die oben stehende klare Flüssigkeit durch ein kleines Filter filtriert. 1 ccm des klaren Filtrats wird auf 0° abgekühlt und mit 0,2 ccm $\frac{1}{2}$ %iger Natriumnitritlösung versetzt. Nach 1—2 Min. werden 0,1 ccm der Harnstofflösung und 0,2 ccm $\frac{1}{2}$ %iger Thymollösung zugegeben. Hierauf wird mit 0,6 ccm 40%iger Natronlauge die Reaktionsflüssigkeit alkalisch gemacht.

b) Standardkeil: 1 ccm einer 1-n-salzsäuren Lösung von Sulfanilamid, Uliron usw. wird mit Eiswasser auf 0° abgekühlt, anschließend werden 0,2 ccm Nitritlösung, 0,1 ccm Harnstoff und 0,2 ccm Thymol zugegeben. Mit 0,5 ccm 40%iger Natronlauge wird alkalisch gemacht und auf 25 ccm mit doppeldestilliertem Wasser aufgefüllt.

Colorimetriert wird im AUTENRIETH-Colorimeter oder im Stufenphotometer nach ZEISS.

Die Resorption und Ausscheidung von Paraaminobenzolsulfonamid sowie dessen Acetylierung im Organismus wurde von MARSHALL sowohl im Tierexperiment als auch beim Menschen geprüft. Sulfanilamid wird vom Magen und vom Dünndarm aus resorbiert. Zwischen der Resorption des per os verabreichten Präparates und des intramuskulär gegebenen besteht prinzipiell kein Unterschied. VONKENNEL gibt für Blut und Urin folgende Werte an, bei einer Verabreichung von 3mal 3 Tabletten zu 0,5 g = 4,5 g (Abb. 1).

Die Kurve zeigt im wesentlichen das Verhalten von Sulfanilamid bei peroraler Verabreichung. Ein ziemlich hoher Prozentsatz der Verbindung wird acetyliert, was sehr wichtig ist, da die Acetylverbindung infolge ihrer schweren

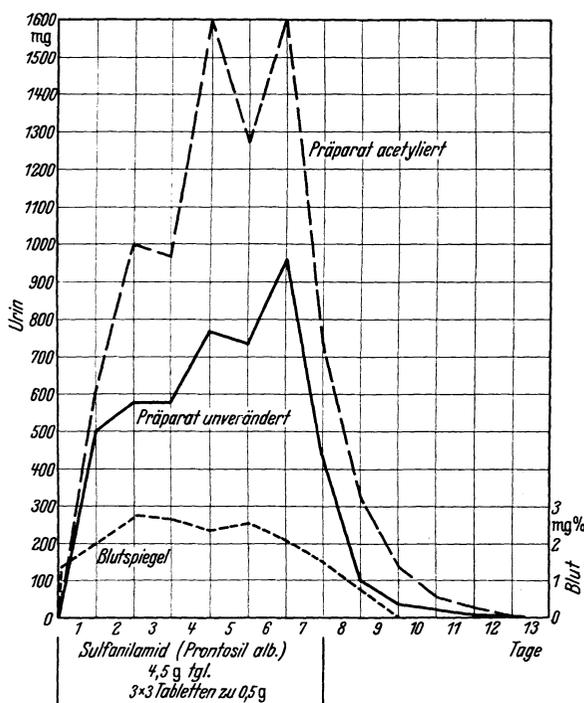


Abb. 1.

Löslichkeit zum Auskrystallisieren neigt und daher oft die Ursache von Schädigungen des uropoetischen Apparates wird (s. Nebenerscheinungen). Der Blutspiegel erreicht bei dieser Dosierung das Maximum bei 2,8 mg-%, wie wir noch sehen werden, ist das ein sehr niedriger Wert im Verhältnis zu den Blutkonzentrationen, die sich bei einer ähnlichen Dosi:erung bei Derivaten des Sulfanilamid erzielen lassen.

SCUTI untersuchte die Sulfanilamidausscheidung im Harn und fand, daß innerhalb der ersten 48 Stunden zwischen 8—36% ausgeschieden werden, und zwar 30—50% in der acetylierten Form und 50—70% als freie Base. Die Ausscheidung ist nach 50—60 Stunden beendet und erreicht 50—51% der verabreichten Menge. Die Ausscheidung scheint von der Harnabsonderung unabhängig zu sein (SCUTI, JOHN und HERMANN D. RATISH). E. K. MARSHALL jr. führte an 33 Patienten 203 Konzentrationsbestimmungen des freien und gebundenen Sulfanilamids im Blut durch. In den meisten Fällen variierte die gebundene Form von einer Spur bis zu 30% der Gesamtmenge. Die Werte verändern sich beliebig bei verschiedenen und bei gleichen Individuen; was der Autor als einen der Gründe ansieht für das Schwanken der Blutkonzentration trotz gleicher Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht.

BETTMAN und SPIER untersuchten das Verhalten von Sulfanilamid in der Galle, im Harn bei Gallen fisteln in der Lebergalle, in dem sie bei 11 Patienten, die wegen Gallenleidens operiert werden mußten, vor der Operation Sulfanilamid gaben. In den meisten Fällen fanden sie die Konzentration in der Blasen-galle höher als im Blut; wogegen sie in der Duktusgalle mit Ausnahme von einem Fall das umgekehrte Verhältnis feststellen konnten. HIGHMAN jr. fand während einiger heißer Tage im Urin sehr niedrige Werte. Den Befund konnten sie damit klären, daß es ihnen gelang, im Extrakt der Wäsche größere Mengen Sulfanilamid festzustellen. Bei 5 weiteren Patienten konnten sie im Schweiß beträchtliche Mengen der Verbindung nachweisen.

SPEERT, HAROLD verabreichte Gebärenden vor der Geburt Sulfanilamid und stellte fest, daß die Verbindung durch die Placenta auf das Kind übergeht. Die Konzentration der freien und acetylierten Form sind im mütterlichen und kindlichen Blut etwa gleich. Auch in der Amnionflüssigkeit konnte SPEERT Sulfanilamid nachweisen. KAYSER konnte diese Befunde im wesentlichen bestätigen.

Auch der Übergang in den Speichel sowie die Milch wurde für das Paraaminobenzolsulfonamid nachgewiesen. GREULICH untersuchte das Ejaculat und stellte fest, daß die Konzentration im Ejaculat höher war als im Blut.

Schon MARSHALL hat festgestellt, daß Sulfanilamid in den Liquor übergeht. Die Konzentration im Liquor geht dem Blutspiegel parallel, liegt aber im ganzen etwas niedriger. VONKENNEL und W. SCHMIDT konnten bei peroraler Gabe ein ausgezeichnetes Eindringungsvermögen der Verbindung in den Liquor feststellen. Nach ihnen verhält sich Sulfanilamid wie ein molekular gelöster Stoff (z. B. Zucker, Alkohol), was durch die beiden folgenden Kurven demonstriert wird (Abb. 2).

Diseptale: Uliron. DÖLLKEN führte als erster qualitative Bestimmungen des Uliron im Urin durch. Die ersten quantitativen Untersuchungen über Aufnahme und Ausscheidung des Ulirons wurden von SCHREUS, HÜLLSTRUNG und NORDMEYER durchgeführt. Sie konnten bei einer Tagesdosis von 4,0 g Uliron,

verabreicht während 3 Tagen, als höchste Blutkonzentration 5—6 mg feststellen. Nach Aussetzen der Darreichung sinkt der Blutspiegel rasch ab und erreicht etwa am 7. Tag seinen Nullwert. Zur Demonstration ihrer Befunde geben sie folgende Kurven an (Abb. 3).

KÜHNAU kann in seiner Arbeit die Ergebnisse von SCHREUS im wesentlichen bestätigen. Gleichzeitig werden von ihm die beiden Präparate Uliron und Diseptal B verglichen, wobei er zu dem Ergebnis kommt, daß dem Diseptal B der Vorzug zu geben ist, da bei gleicher Dosierung der Serumspiegel des Diseptal B stets höher liegt als der des Ulirons. Ferner konnte er feststellen, daß Diseptal B schneller und vollständiger ausgeschieden wird als Uliron. Bei Verabreichung von Diseptal B als Clysmata konnte es im Serum und Harn nachgewiesen werden. An einem Material von 15 Patienten wurden von FRANKE und BIRCH-HIRSCHFELD Gesamtulironbestimmungen durchgeführt. Die Autoren verabreichten während 6 Tage 3 g täglich, wobei sie

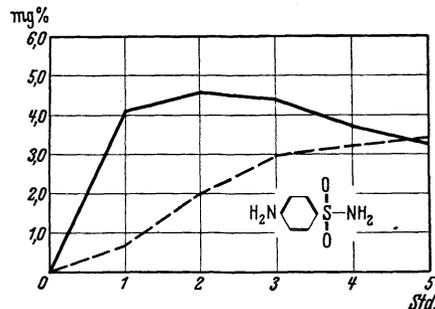


Abb. 2. — Blut, - - - - - Liquor.

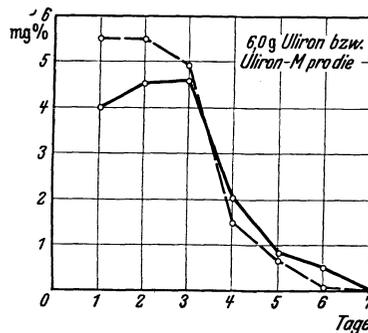
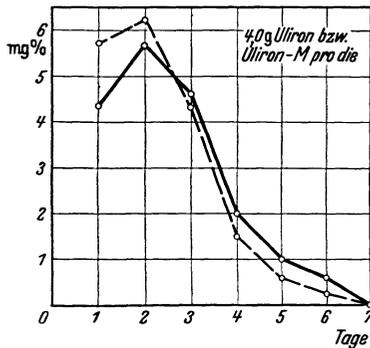


Abb. 3.

Serumkonzentrationen von 4,6 mg-% freies und etwa 10 mg-% Gesamtuliron nachweisen konnten. Das Maximum von freiem Uliron im Serum wurde nach 3—4, das des gebundenen nach 4—6 Tagen erreicht. Etwa 40% des zugeführten Ulirons wurden im Urin, 10—15% im Stuhl ausgeschieden. Die Ausscheidung war etwa nach 7—8 Tagen für Uliron und für gebundenes nach dem 10. Tage beendet. Nach MARQUARDT werden $\frac{2}{3}$ des peroral verabreichten Ulirons im Kot ausgeschieden und nur $\frac{1}{3}$ ist im Urin nachweisbar. REIMERS bestätigt diesen Befund. Der Serumspiegel erreicht nach seinen Bestimmungen mit 4 mg-% das Maximum, nur bei gleichzeitiger Verabreichung von Natrium bicarbonicum erreicht er eine maximale Serumkonzentration von 6—6,5 mg-%. H. HÜLLSTRUNG konnte im Tierexperiment feststellen, daß vom Magen Uliron nur in geringer Menge, daß dagegen die Resorption vom Dünndarm zwar immer, aber im beschränkten Maße erfolgt. Damit finden die Befunde von MARQUARDT und REIMERS ihre natürliche Erklärung. Die beiden folgenden von KARBE angegebenen Kurvenbilder demonstrieren anschaulich die Ausscheidungs-

verhältnisse für Uloron und Diseptal C während eines 7tägigen Turnus, die Dosierung betrug 3 g pro die (3mal 3 Tabletten) (Abb. 4 und 5).

KÜHNAU konnte den Übergang der Diseptale in die Muttermilch nachweisen. Der Übergang der Diseptale in den Liquor erfolgt, wenn überhaupt, in nur verschwindend geringen Mengen. KÜHNAU fand für das Diseptal B bei einem Serumwert von 8,6 mg-% 1 mg-% im Liquor. VONKENNEL und

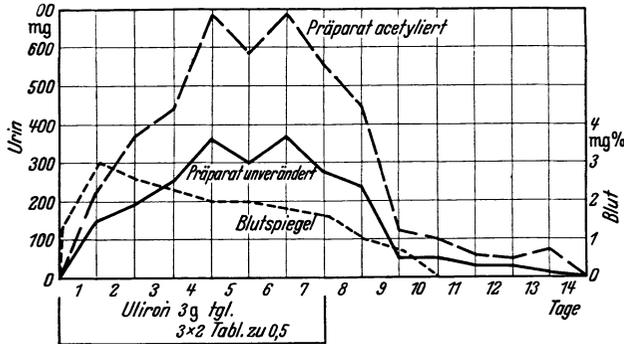


Abb. 4.

SCHMIDT haben 2 Belastungen mit je 5 g Uloron durchgeführt. Innerhalb 5 Stunden wurden unter diesen Bedingungen eine Serumkonzentration von 1,32 bzw. 1,83 mg-% festgestellt. Im Liquor konnte kein Uloron festgestellt werden.

Septazin und Solu-Septazin wurden nach peroraler Verabreichung in relativ kurzer Zeit im Urin,

Blut und Liquor festgestellt. Der Blutspiegel erreicht gewöhnlich eine Höhe von 3—4 mg-%. Die Ausscheidung beginnt normalerweise 1/2 Stunde nach Ver-

abreichung, 5 bis 6 Stunden später erreicht sie ihr Maximum und klingt

dann innerhalb 24 Stunden sehr rasch ab. 75% des Septazins werden als Paraaminobenzolsulfonamid und 25% als Paraacetylaminobenzolsulfonamid

ausgeschieden. Die Werte sind individuell sehr verschieden,

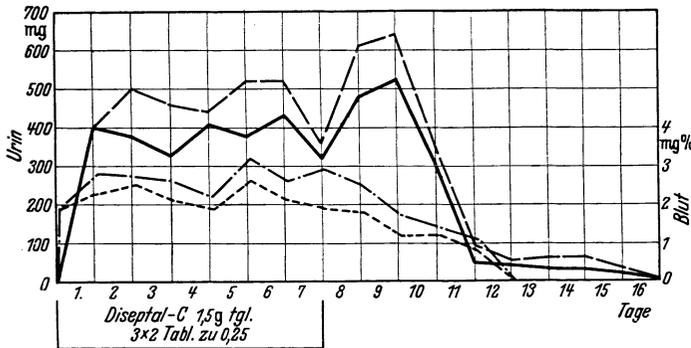


Abb. 5.

--- Präparat acetyliert, — Präparat unverändert,
 - - - - - Blutspiegel acetyliert, ····· Blutspiegel unverändert.

den, so daß sich absolute Zahlen nicht angeben lassen. Die Untersuchungen wurden durchgeführt von BARREL, S.Y.

Albucid. VONKENNEL und Mitarbeiter untersuchten die Resorption und Ausscheidungsverhältnisse beim Albucid. Nach einmaliger Verabreichung von 5,0 g finden diese für das Präparat einen Blutspiegel von 5 mg-%. Diese Konzentration wird nach 4—5 Stunden erreicht. In den Abb. 6 und 7 werden die Blutkonzentrationen sowie die Ausscheidung im Urin während eines 7tägigen Turnus, bei dem jeweils 3 g bzw. 4,5 g verabfolgt wurden, demonstriert:

KARBE stellte an sorgfältig durchgeführten Resorptions- und Ausscheidungsbestimmungen fest, daß bei Verabreichung von 4,5 g täglich während 6 Tagen 30—40% des verabfolgten Albucids ausgeschieden werden; davon etwa 1/3 in

A. K. HAU bestätigt die schnelle Resorption und Ausscheidung des Albucids. Nach seinen Untersuchungen erfolgt die Ausscheidung nach Absetzen des Mittels in 7—8 Tagen. HAU weist darauf hin, daß Albucid in der Leber gespeichert wird. Bei Fieberanstieg erfolgt eine vermehrte Ausscheidung des Präparates. Albucid wird im Stuhl und Urin in gleichen Mengen ausgeschieden. Nach TSUCHIYA und KAWAMURA werden 80% der verabreichten Albucidmenge innerhalb der ersten 6 Tage ausgeschieden.

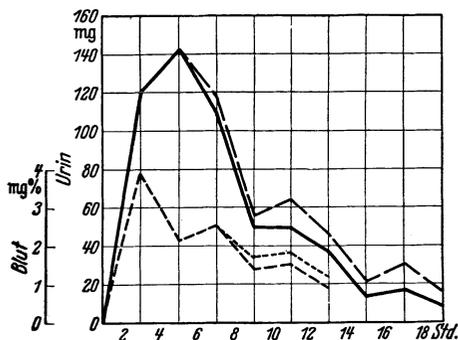


Abb. 8. Blutspiegel und Ausscheidung im Urin nach einmaliger Injektion von 30 ccm Albucid (10% Lösung) i. v.

— — — Präparat acetyliert,
 — — — — — Präparat unverändert,
 - - - - - Blutspiegel d. acetylierten Präparates,
 - - - - - Blutspiegel d. unveränd. Präparates.

Bei Fieberanstieg erfolgt eine vermehrte Ausscheidung des Präparates. Albucid wird im Stuhl und Urin in gleichen Mengen ausgeschieden. Nach TSUCHIYA und KAWAMURA werden 80% der verabreichten Albucidmenge innerhalb der ersten 6 Tage ausgeschieden.

VONKENNEL und SCHMIDT stellten den Übergang des Albucids in den Liquor fest. Sie verabreichten per os 5 g und fanden nach 5 Stunden eine Konzentration von 3 mg-% im Liquor. Bei intravenöser Injektion von 50 ccm einer 10%igen Lösung des Natriumsalzes konnte nach 5 Stunden nur eine Liquorkonzentration von 1,8 mg-% nachgewiesen werden (Abb. 9).

Der Übergang in die Milch, Speichel, Ejaculat usw. konnte für das Albucid ebenfalls festgestellt werden. Die Haut besitzt die Fähigkeit, aus albucidhaltigen Salbengrundlagen, Albucid zu resorbieren. Nach KARBE können im Urin

1,5 mg-% etwa 10 Stunden nach Einreiben der Haut mit einer 10%igen Albucidvaseline nachgewiesen werden.

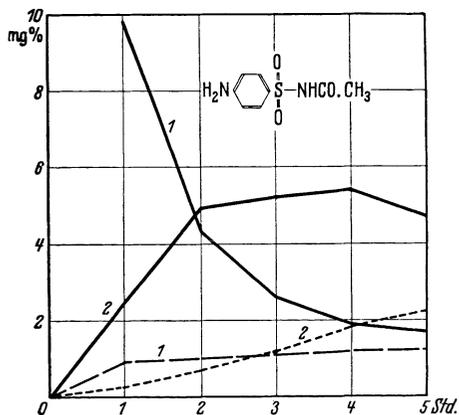


Abb. 9.

Fall 1: Albucid i.v.
 — — — Blut, - - - - - Liquor,
 Fall 2: Albucid per os.
 — — — Blut, - - - - - Liquor.

Sulfapyridin (Dagénan, Eubasin). DUREL, HALPAN, DUBOST, ALLINE verabreichten Sulfapyridin während 9 Tagen in fallenden Dosen (3 Tage à 3 g, 3 Tage à 2 g, 3 Tage à 1 g) und konnten unter diesen Bedingungen einen durchschnittlichen Blutspiegel von 6 mg-% feststellen. Am 3. Tage nach Beendigung des Turnus ließ sich im Blut kein Sulfapyridin mehr nachweisen. Sulfapyridin wird nach den genannten Autoren ausgezeichnet resorbiert; etwa 90% erscheinen im Urin wieder, wovon 50—80% acetyliert sind. Die Resorption ließ sich durch die gleichzeitige Verabreichung von Bicarbonat steigern.

Zu einem wesentlich anderen Ergebnis bezüglich der Ausscheidung im Urin kommt BARNET und seine Mitarbeiter. Sie verabreichten täglich 5 g und fanden im Urin 17—64%. Der Blutspiegel variierte zwischen 5 und 10 mg-%, die höchste Konzentration betrug 16 mg-%. Die maximalen Konzentrationen wurden gewöhnlich nach 12 Stunden erreicht.

Bei einmaliger Verabreichung von 6 g werden nach J. MULDER, H. VAN DER ZOO und H. SNIJMAN 65,3—67,9% innerhalb von 5 Tagen ausgeschieden.

Die Konzentration im Blutplasma variierte nach mehrtägiger Verabreichung von 6 g pro die zwischen 2,6 und 13,8 mg-%. Dieselbe Variationsbreite konnte bei intravenöser Verabreichung von 6 g festgestellt werden. Der Liquorspiegel (Lumbalpunktat) betrug durchschnittlich 42—46% des Blutspiegels. Rossi kontrollierte den Übergang des Sulfapyridins in den Liquor und fand, daß mindestens 1,5 g per os gegeben werden muß, bevor sich Sulfapyridin im Liquor nachweisen läßt. Die Konzentration im Blut liegt höher als die Liquorkonzentration. 24 Stunden nach der peroralen Verabreichung läßt sich im Liquor kein Sulfapyridin mehr feststellen. Im Blut verschwindet das Präparat erst nach 24—48 Stunden, während der Urin erst nach 72 Stunden frei davon ist.

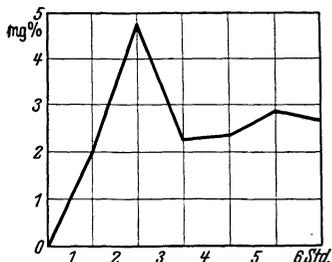


Abb. 10.

FICKLING, PINCUS, BOYD-COOPER wiesen Sulfapyridin im Speichel nach peroraler Verabreichung und anschließender Spülung des Mundes in einer Konzentration von 0,7—1 mg-% nach. VONKENNEL weist darauf hin, daß das Dagenan

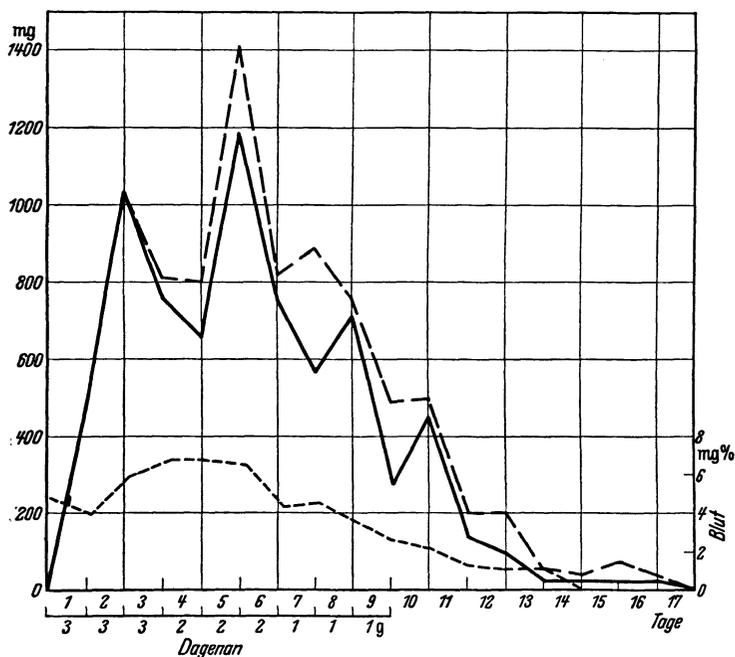


Abb. 11. Dagenan, --- Urin acetyliert, — Urin unverändert, Blut.

außerordentlich günstige Resorptionsbedingungen bietet, da es sowohl infolge der paraständigen Aminogruppe und des basischen Pyridinstickstoffes ein wasserlösliches Chlorhydrat und durch die zwischen einem aromatischen und einem heterocyclischen Ring stehende $\text{SO}_2\text{-NH}$ -Gruppierung ein leicht lösliches Natriumsalz zu bilden vermag. Er konnte nach einmaliger Gabe von nur 1 g eine Blutkonzentration von 4,7 mg-% erreichen. Abb. 10 demonstriert den Verlauf der Serumkonzentration.

Bei der eben erwähnten, von DUREL und Mitarbeiter angegebenen Dosierung findet VONKENNEL nach 3 Tagen eine Konzentration von 6—7 mg-% im Serum. Nach stetigem Absinken erreicht der Serumspiegel erst am 6. Tage den Nullpunkt.

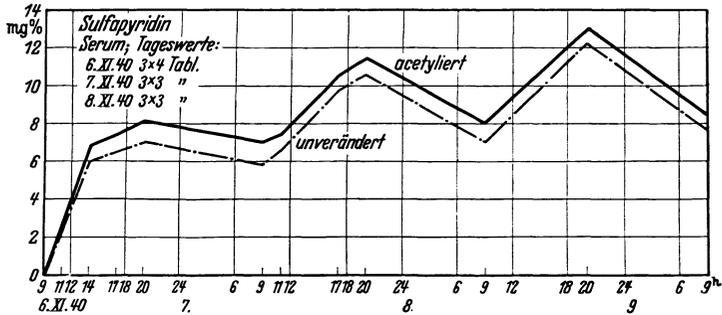


Abb. 12.

In der Abb. 11 ist der Verlauf des Blutspiegels und der Ausscheidung wiedergegeben.

Wir untersuchten die Ausscheidungsverhältnisse während 3 Tagen, wobei am 1. Tag 3mal 4 = 6 g, am 2. Tag 3mal 3 = 4,5 g, am 3. Tag 3mal 3 = 4,5 g verabreicht wurden. Wir konnten bei dieser Dosierung jeweils um 20 Uhr die beachtlichen Serumwerte von 8 mg-% am 1., 11,4 mg-% am 2. und 13 mg-% am 3. Tag feststellen. Die Nüchternwerte (9 Uhr) sanken während der Tage, an denen das Medikament verabreicht wurde, nicht unter 6 mg-%. Bei den Nüchternwerten ließ sich ein Kumulationseffekt von 7 auf 8,5 mg-% feststellen. Die Abb. 12—14 demonstrieren die beachtlichen Verhältnisse.

VONKENNEL untersuchte auch bei diesem Präparat nach seiner bewährten Methode

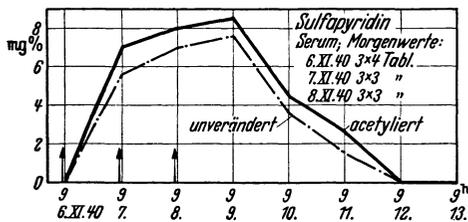


Abb. 13.

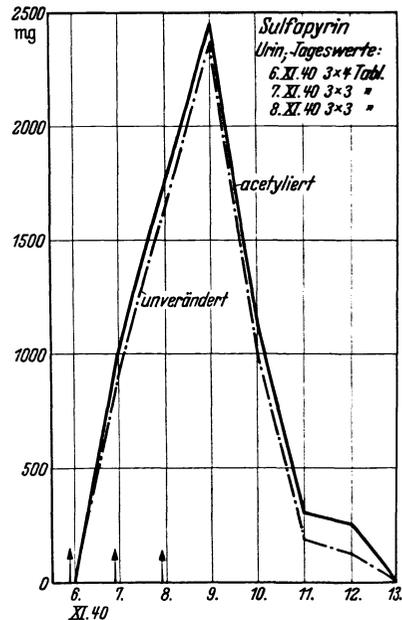


Abb. 14.

den Übergang in den Liquor. Er injizierte 16,5 ccm einer 30%igen Lösung = 5,0 g intravenös und wies im Fall 1 einen Liquorspiegel von 4, im Fall 2 einen solchen von 5 mg-% nach. Wie aus der Abb. 15 ersichtlich ist, steigt auch beim Sulfapyridin der Liquorspiegel noch an, während der Serumspiegel schon abfällt.

KAYSER stellte den Übergang des Sulfapyridins von der Mutter auf den Feten fest. Er verabreichte kurz vor der Geburt des Kindes 3 g und konnte

die Substanz sowohl im Blut des Kindes wie auch in der Amnionflüssigkeit nachweisen.

Sulfathiazol. Die ersten Angaben über die Konzentrationsverhältnisse des Paraaminobenzolsulfamidothiazols im Blut und Urin finden wir in der Arbeit von GSELL. Bei peroraler Verabreichung von 1 g wurde der maximale Blutspiegel in Höhe von 3,8 mg-% nach 2 Stunden beobachtet. Beträgt die Tagesdosis 3—4 g, so schwankt der Blutspiegel zwischen 4 und 7 mg-%. Eine Tagesdosis von 5 g ergibt einen Blutspiegel von 6 bis 8 mg-%. Nach GSELL wird Sulfathiazol rasch resorbiert; 50% der verabreichten Menge erscheinen im Urin. Die Ausscheidung ist 2 Tage nach Aufhören der Medikation beendet. Eine Kumulierung bzw. Depotbildung konnte GSELL beim Sulfathiazol nicht feststellen. A. RUNE FRISK findet ähnliche Werte im Blut. Bei drei Probanden, denen er 10 g verabreichte, schwankt der Blutspiegel des freien Thiazols zwischen 2,7 und 3,5 mg-%, der des gesamten Thiazols zwischen 3,2 und 4,0 mg-%. An weiteren acht Patienten stellte er nach peroraler Gabe von 11 g Blutkonzentrationen fest, die zwischen 2,1 und 8,1 für freies und 3,2 und 9,6 für Gesamthiazol lagen. Die Verabreichung von 18,5 g lieferte für freies Thiazol einen Blutspiegel von 6,6 und gebundenes Thiazol einen solchen von 7,3 mg-%. Wie aus diesen Werten ersichtlich ist, geht die Blutkonzentration mit der verabreichten Dosis nicht parallel. Ein Befund, der schon von GSELL erhoben wurde. Fol-

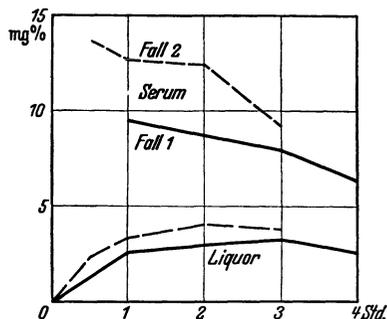


Abb. 15. Permeabilität in den Liquor Eubasinum = Sulfapyridin.

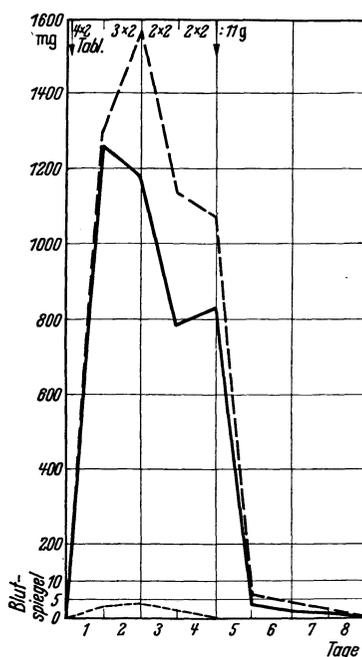


Abb. 17.

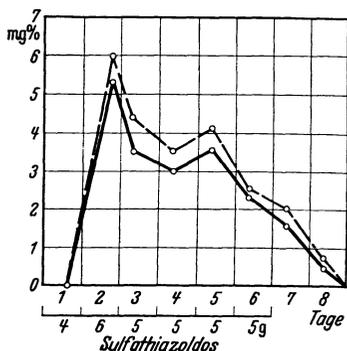


Abb. 16.

gende von FRISK angegebene Ausscheidungskurve (Abb. 16) zeigt eklatant das schnelle Verschwinden des Thiazols im Serum nach Beendigung der Medikation.

Nach MIESCHER beträgt die Ausscheidung des Sulfathiazols über 90% der zugeführten Menge, wobei die Ausscheidung gewöhnlich nach 24 Stunden beendet

ist. HESTERMANN hat sich an der Hautklinik Kiel ebenfalls mit der Ausscheidung des Thiazols befaßt. Seine Befunde stimmen im wesentlichen mit denen der oben genannten Autoren überein. Die Ergebnisse der HESTERMANNschen Untersuchungen werden in der Abb. 17 wiedergegeben.

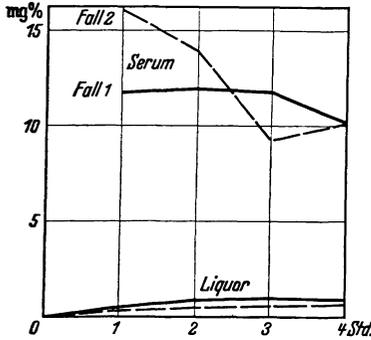


Abb. 18. Permeabilität in den Liquor Cibazol = Sulfathiazol. 25 ccm 20% Lösung = 5,0 g i. v.

Auch hier imponiert die schnelle Ausscheidung; die Urinwerte erreichen bereits einen Tag nach Absetzen des Mittels den Nullpunkt. Auffallend ist der niedrige Blutspiegel, was wohl mit der raschen Ausscheidung des Medikaments zusammenhängt. Bei dem vorliegenden Fall kann man nicht von einer auffallend geringen Acetylierung des Thiazols sprechen.

Übereinstimmend stellen alle Autoren, die sich mit der Ausscheidung des Thiazols befaßt haben, fest, daß auch dieses Präparat im Organismus

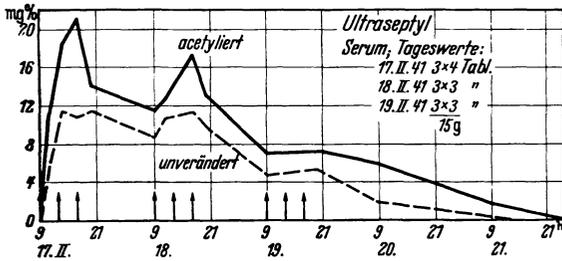


Abb. 19.

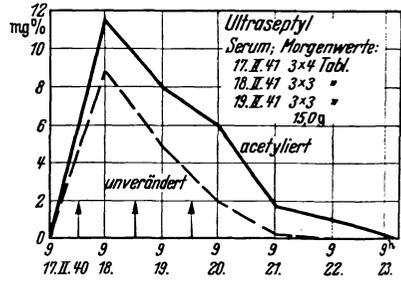


Abb. 20.

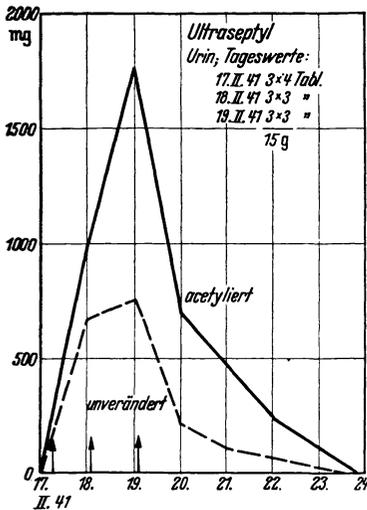


Abb. 21.

teilweise acetyliert wird, ein Befund, auf den wir bei den Nebenerscheinungen (Nierenschäden) noch zurückkommen werden.

VONKENNEL und TIEDEMANN haben unter den üblichen Bedingungen, einmalige Verabreichung von 5 g des Medikaments, die Durchlässigkeit der Meningen geprüft. Die Permeabilitätsverhältnisse zeigt Abb. 18.

Nach VONKENNEL permeieren Stoffe mit ausgeprägten Dipolen schlechter als solche, bei denen die Dipolmomente wenig oder überhaupt nicht ausgebildet sind. Aufgrund der stärkeren Basizität des Amidopyridins gegenüber dem Amidothiazol haben wir beim Sulfapyridin ein geringeres Dipolmoment als beim Sulfathiazol zu erwarten. Ein Befund, der die geringere Durchlässigkeit der Meningen für das Thiazol erklärt.

Sulfamethylthiazol (Ultraseptyl). Wir haben die Resorption und Ausscheidung für das methylierte Sulfathiazol untersucht. Die bei dem Versuch angewandte Dosierung betrug am 1. Tag 3mal 4 Tabletten zu 0,5 g = 6 g, am 2. Tag 3mal 3 Tabletten =

4,5 g und am 3. Tag 3mal 3 Tabletten = 4,5 g. Wie aus den Abb. 19—21 ersichtlich, wird ein beträchtlicher Anteil des Ultraseptyl in der acetylierten Form ausgeschieden. Auffallend ist der hohe Spiegel von 20,5 mg-% am 1. Tag. Das Präparat wird sehr rasch ausgeschieden. Die Ausscheidung ist bereits am 3. Tage nach der Verabreichung beendet.

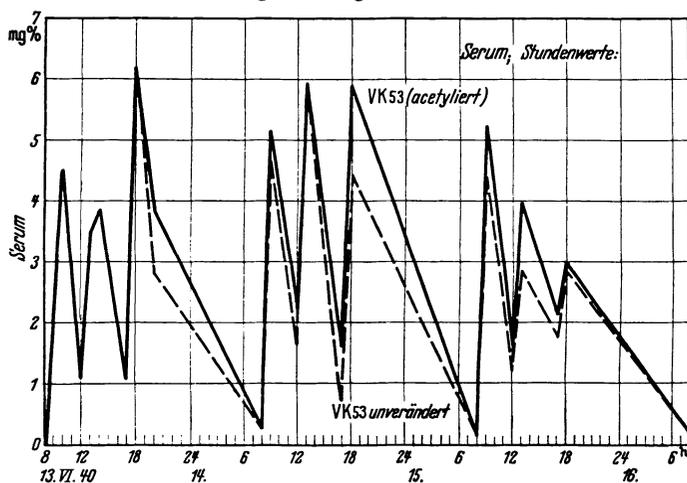


Abb. 22.

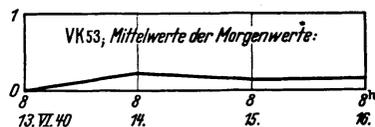


Abb. 23.

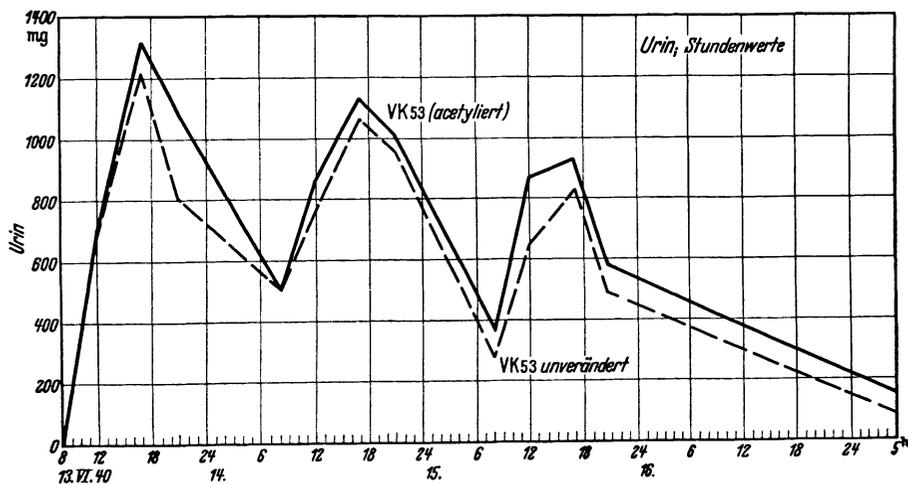


Abb. 24.

Sulfathiazole. Wir haben uns in ausgedehnten Untersuchungen mit der Frage der Resorption und Ausscheidung der Sulfathiazole befaßt und bei einigen Vertretern dieser Gruppe die bis jetzt höchsten Blutspiegel feststellen können, wobei wir die Beobachtung machen konnten, daß mit dem Längerwerden der

Seitenkette die Ausscheidungsgeschwindigkeit nachläßt. KLAVEHN untersuchte die Ausscheidung des Paraaminobenzolsulfon-5-amido-2-methylthiodiazols (Abb. 22–24). Die Dosierung betrug 4mal 4 Tabletten à 0,5 g pro die. Unter diesen

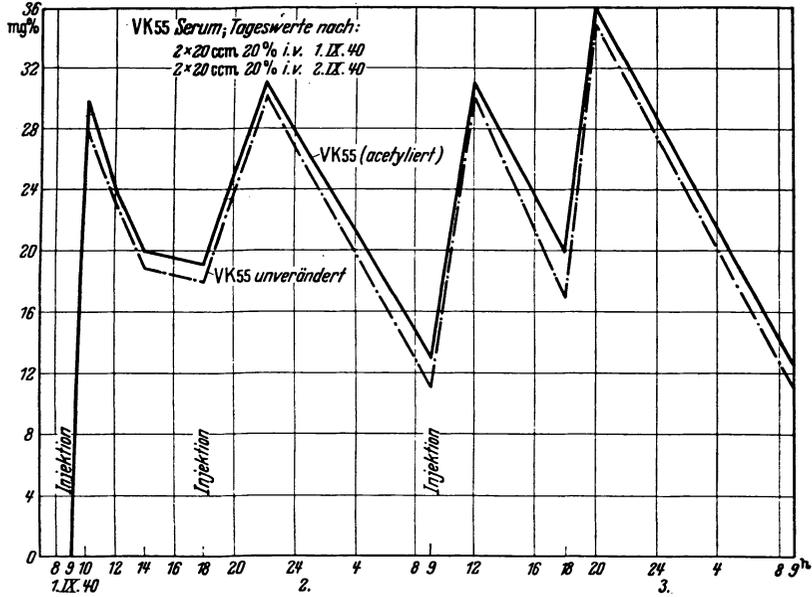


Abb. 25.

Bedingungen wurde nach 4 Stunden ein Serumspiegel von 9,4 mg-% erreicht. Trotz der Verabreichung der zweiten 2mal 2 Tabletten sinkt der Serumspiegel

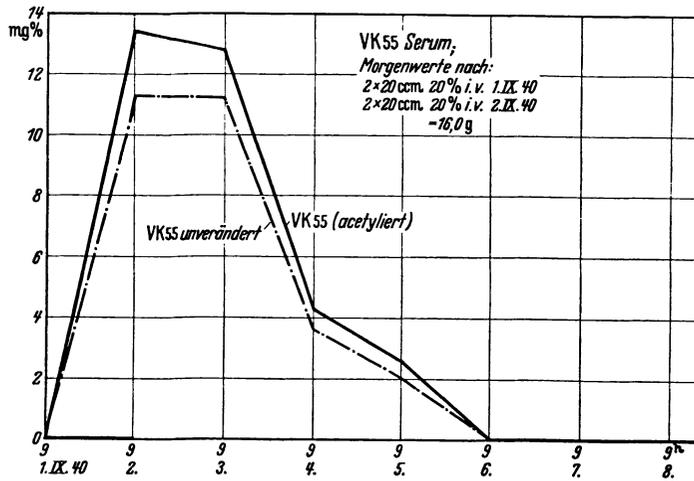


Abb. 26.

bereits ab, was der Untersucher mit dem Einsetzen der Nierentätigkeit erklärt. Bis zum folgenden Morgen hat der Blutspiegel bereits den Nullwert erreicht. Im Urin werden bei geringer Acetylierung 4,239 g ausgeschieden, was bei der verabreichten Menge von 8 g 52,9% entspricht. Während eines 3 Tage

umfassenden Turnus wurden am 1. Tag 4mal 3, am 2. Tag 3mal 3, am 3. Tag 3mal 3 Tabletten verabreicht. Die beobachteten Serumwerte schwankten am 1. Tag zwischen 4,5 nach der 1. Stunde, 1,08 nach der 2., 3,42 nach der 4., 11,4 nach der 6., 6,06 nach der 10. Stunde und sinken bis zum folgenden Tag auf Null ab. Die Acetylierung ist minimal. Einen Tag nach der letzten Medikation ist die Ausscheidung bereits beendet. Die Gesamtdosis betrug 15—16 g, also 67,1 %, wurden ausgeschieden.

Wir haben unter den gleichen Bedingungen das Äthylsulfathiodiazol untersucht und fanden bei dieser Substanz wesentlich andere Ausscheidungsverhältnisse als bei dem eben besprochenen Methylthiodiazol (Abb. 25—29). Während bei dem Methylsulfathiodiazol die Morgenwerte jeweils auf Null absinken, finden wir für das Äthylsulfathiodiazol Morgenwerte von 6,6 mg-%, was aber besonders auffällig ist, sind die sehr hohen

Serumwerte schon am Abend des 1. Tages. Nach peroraler Verabreichung von 6 g konnten wir einen Serumspiegel von 22,0 mg-% feststellen; um 20 Uhr des

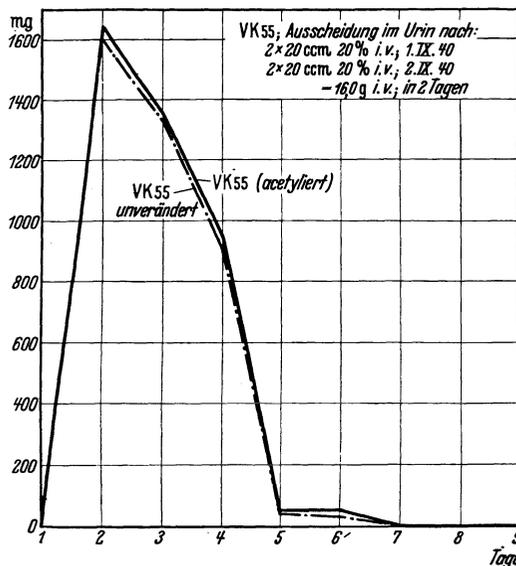


Abb. 27.

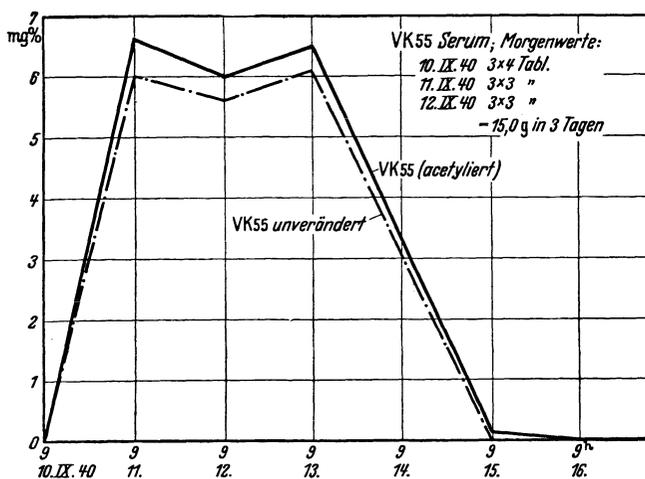


Abb. 28.

2. Tages betrug der Spiegel 23 mg-%, obwohl an diesem Tage nur 4,5 g verabreicht wurden. Am Abend des 3. Tages betrug der Serumspiegel 19 mg-%. Nach Absetzen des Medikaments sinkt der Serumspiegel rasch ab und erreicht schon am 6. Tag den Nullwert. Die Gesamtausscheidung betrug, wie aus den Urinkurven (Abb. 27 und 29) ersichtlich ist, 60% der verabreichten Menge.

Das Propylsulfathiazol zeigt ähnliche Ausscheidungsverhältnisse wie die Äthylverbindung. Die Abb. 30—34 demonstrieren die Verhältnisse bei peroraler und intravenöser Verabreichung der Verbindung.

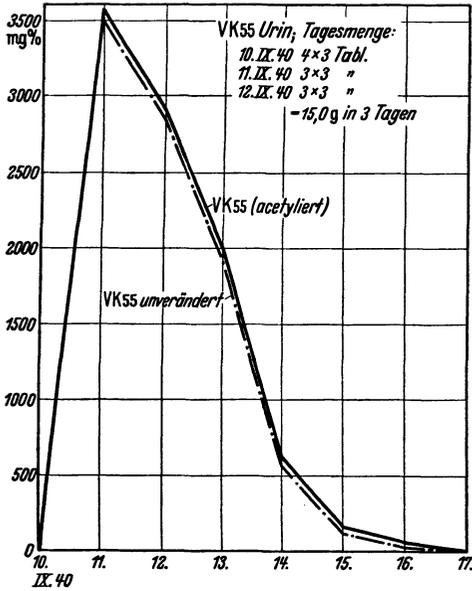


Abb. 29.

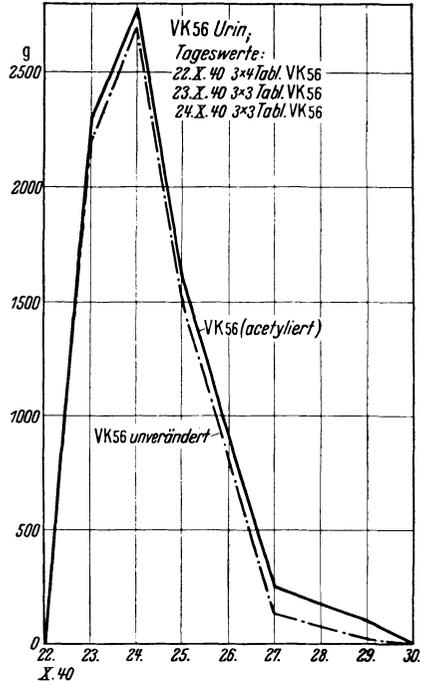


Abb. 30.

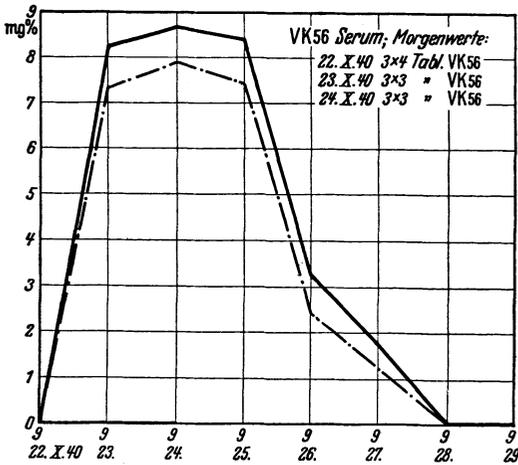


Abb. 31.

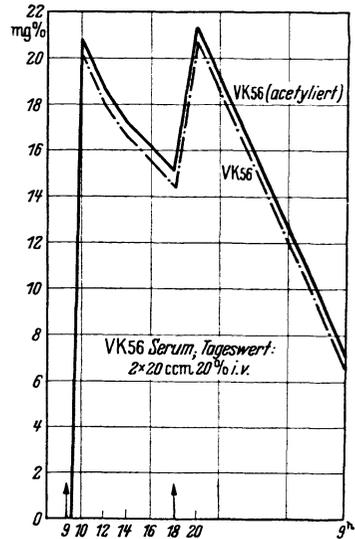


Abb. 32.

Sulfadiazine. Die Sulfadiazine leiten sich vom 2-Amidopyrimidin ab. Es handelt sich also um Sulfanilamide, die den Pyrimidinring enthalten; ein Ringgerüst, das im Vitamin B₁, den Purinen und vielen anderen Naturstoffen

vorgebildet ist. Sie wurden von *Roblin, Williams, Winnek* und *English* dargestellt; die Autoren wählten den Namen Sulfadiazin an Stelle von Sulfapyrimidin um Verwechslungen mit den Sulfapyridinen zu vermeiden. Es wurde von ihnen das 2-Sulfanilamidopyrimidin und das 2-Sulfanilamido-4-methylpyrimidin dargestellt. Den beiden Verbindungen kommt untenstehende Strukturformel zu.

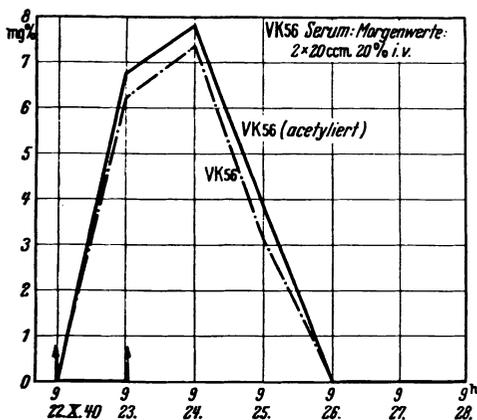


Abb. 33.

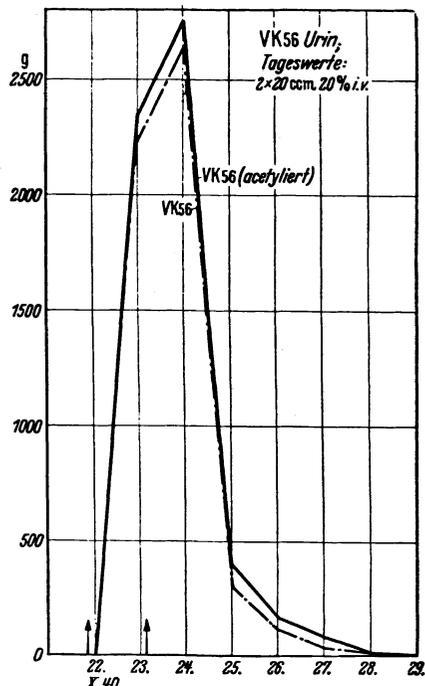
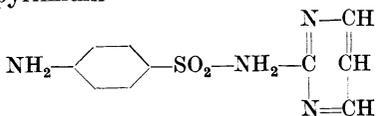
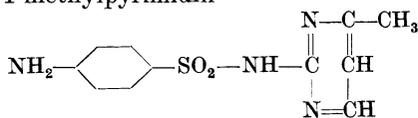


Abb. 34.

1. 2-Sulfanilamidopyrimidin



2. 2-Sulfanilamido-4-methylpyrimidin



Die Sulfadiazine sind im Tierexperiment wirksam, sie sind aber klinisch noch zu wenig untersucht, so daß sich über ihre Brauchbarkeit beim Menschen noch nichts aussagen läßt. Wir haben das 2-Sulfanilamidopyrimidin im Kulturversuch auf Gonokokken geprüft und gefunden, daß es in Verdünnungen von 1 : 320 000 das Wachstum der Gonokokken vollständig hemmt.

Diaminodiphenylsulfon. DUREL teilt die ersten Beobachtungen der Ausscheidung von Diacetyldiaminodiphenylsulfon mit. Einem 60 kg schweren Patienten wurden 3 g pro Kilogramm per os verabreicht. Die Konzentration im Urin erreichte unter diesen Bedingungen Werte von 4—7 mg-% der entacetylierten Verbindung. Die Substanz wird also, obwohl sie als Diacetylverbindung verabreicht wurde, teilweise in der entacetylierten Form ausgeschieden. TRAPL gibt an, daß 2 Stunden nach Einnahme von 1/2 g Äthyl-Diacetyl-

diaminodiphenylsulfon die entacetylierte Verbindung im Urin nachweisbar ist. Die Ausscheidung erreicht nach 24 Stunden ihren Höhepunkt, ist aber erst nach 8 Tagen beendet. Werden 20—25 g verabreicht, so können Spuren des Präparates noch nach 13 Tagen nachgewiesen werden.

Wir sind also über die Ausscheidungs- und Resorptionsverhältnisse der Sulfonamide beim Menschen ziemlich gut unterrichtet. Am dürftigsten ist bis jetzt das Diaminodiphenylsulfon untersucht, was wohl mit der hohen Toxizität dieser Verbindungen zusammenhängt. Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse beim Tier wurden absichtlich nicht referiert, da sie für die Therapie beim Menschen keine neuen Gesichtspunkte gebracht hätten und für dieses Thema in vielen Arbeiten das physiologisch unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen, Hund) viel zu wenig berücksichtigt wird. Die Sulfonamide erleiden nach den bis jetzt vorliegenden Untersuchungen keine tiefer greifenden Veränderungen etwa im Sinne eines Abbaues im Organismus. Im Urin erscheinen sie entweder als solche oder in der acetylierten Form. Die Acetylierung der Sulfonamide scheint in der Leber zu erfolgen. Nach Untersuchungen von BERNHARD mit Deuteriumessigsäure vermag eine Zufuhr von Natriumacetat die Acetylierung nicht wesentlich zu beeinflussen, obwohl bei der Zufuhr von deuteriumessigsäurem Natrium man in den aus dem Urin acetylierten Sulfonamiden schweren Wasserstoff nachweisen konnte. In der Hauptsache bezieht der Organismus die Essigsäure für die Acetylierung aus dem intermediären Stoffwechsel. Über den vielleicht möglichen Übergang der Aminogruppe in die Hydroxylaminogruppe im Blut oder in der Zelle soll bei der Besprechung der Cyanosen mehr gesagt werden.

3. Die Wirkung der Sulfonamide auf die Gonokokken.

Die Sulfonamide sind *in vitro* auf Gonokokken wirksam. DOMAGK stellte als erster diesen „*in vitro*“-Effekt am Amid der Sulfanilsäure (Prontosil album) und an den Diseptalen fest. FELKE hat in einer ausführlichen Arbeit die Befunde von DOMAGK bestätigt. Nach FELKE wirkt Sulfanilamid bei einer Konzentration von 0,4—6 mg-%, Uliron bei 2—6 mg-%, Diseptal bei 1,0—6 mg-% und Diseptal C bei 0,5—6 mg-% wachstumshemmend. FELKE glaubt Stämme gezüchtet zu haben, auf welche die genannten Sulfonamide verschieden bzw. überhaupt nicht wirksam waren. Er spricht geradezu von sulfonamidresistenten Gonokokken. Wir haben uns mit der Wirksamkeit der Sulfonamide im Kulturversuch beschäftigt und sind dabei zu folgendem Ergebnis gekommen:

| | 1: 20 000 | 1: 40 000 | 1: 80 000 | 1: 160 000 | 1: 320 000 | 1: 640 000 |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| Sulfanilamid | — | — | — | +++ | ++++ | ++++ |
| Uliron | — | — | +++ | ++++ | ++++ | ++++ |
| Diseptal B | — | — | — | +++ | ++++ | ++++ |
| Albucid | — | — | +++ | ++++ | ++++ | ++++ |
| Sulfapyridin | — | — | — | — | ++++ | ++++ |
| Sulfathiazol | — | — | — | — | — | ++++ |
| Sulfamethylthiazol | — | — | — | — | — | ++++ |
| VK 53 | — | — | — | — | — | ++++ |
| VK 55 | — | — | — | — | — | ++++ |
| VK 56 | — | — | — | — | — | ++++ |
| VK 57 | — | — | — | — | — | ++++ |
| VK 58 | — | — | — | — | — | ++++ |

Die Verdünnung 1:20000 entspricht einer Konzentration von 5 mg-%, d. h. es befinden sich 5 mg in 100 ccm Nährboden; 1:40000 entspricht also einer Konzentration von 2,5 mg-%; 1:80000 einer solchen von 1,25 mg-%. Sulfonamidresistente Stämme konnten wir nie züchten, auch nicht bei Patienten, bei denen sämtliche bisher angewandten Verbindungen erfolglos waren.

Beispiel. Bei der Patientin M. wurden in mehreren Kurven nacheinander Uliron, Albucid usw. verabreicht und trotzdem konnte kein Erfolg erzielt werden. 1. Kur: 3mal 2 Tabletten Uliron täglich, 9 Tage lang; 2. Kur: 3mal 2 Tabletten Uliron täglich, 9 Tage lang nach einem Intervall von 4 Tagen; 3. Kur: 3mal 2 Tabletten Uliron täglich, 7 Tage lang. Nach einem Intervall von 21 Tagen wurde mit Albucidbehandlung begonnen: 1. Kur: 3mal 2 Tabletten Albucid 7 Tage lang. Die Patientin blieb positiv, der Albucidturnus wurde nach 49 Tagen wiederholt; 2. Kur: 3mal 3 Tabletten Albucid 7 Tage lang. Nach diesem Zeitpunkt hatte die Patientin also 84 g Uliron und 52 g Albucid erhalten. Im Nährboden war jedoch sowohl Albucid als auch Uliron auch nach der Behandlung noch in Konzentrationen von 1:40000 bis 1:80000 wirksam.

Wir konnten allerdings die Wirkung der Sulfonamide im Kulturversuch mit Paraaminobenzoesäure vollständig aufheben, aber auch die so vorbehandelten Stämme waren nicht resistent und bei Überimpfen auf einen sulfonamidhaltigen Nährboden ohne Paraaminobenzoesäure wurde das Wachstum vollständig gehemmt. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß Prontosil rubrum und Prontosil solubile vollkommen wirkungslos sind.

| Prontosil: | Prontosil S. |
|--------------------------|-------------------------|
| 1:20000 Wachstum + + + + | 1:4000 Wachstum + + + + |
| 1:40000 Wachstum + + + + | 1:8000 Wachstum + + + + |

Der Azofarbstoff ist also wirkungslos, wogegen das intermediär bei der Resorption entstehende Sulfanilamid deutlich gonocyte Eigenschaften besitzt. Bei genügend hoher Dosierung läßt sich auch mit Prontosil rubrum eine Wirkung in vivo erreichen. Nämlich dann, wenn die per os verabreichte Menge so groß ist, daß das im Organismus entstehende Sulfonamid ausreicht für einen therapeutischen Effekt.

Obwohl die Versuche in vitro wenig beweisend sind bezüglich der Wirksamkeit der Substanz, so geben sie doch einen gewissen Anhalt. VONKENNEL und KIMMIG demonstrieren diese Tatsache an den Sulfamidothiodiazolen und an den Triazol-sulfonamiden, während die entacylierten Sulfathiodiazole ausgezeichnet wirksam sind, kommt den acylierten Sulfathiodiazolen keinerlei Wirkung zu. Ein Befund der den Beobachtungen in vivo entspricht.

Kulturversuch mit VK 70 = Sulfamidotriazol.

| Datum | Verdünnung | Ergebnis | Wachstum |
|------------|---|----------|----------|
| 17. 10. 40 | Kulturversuch mit VK 70 53,00 mg in 53 ccm Wasser. Überimpft mit neuem Stamm (MÖLLER) | | |
| | 1: 20000 | negativ | |
| | 1: 40000 | negativ | |
| | 1: 80000 | positiv | |
| | 1:160000 | positiv | |
| | 1:320000 | positiv | |

VK 70-Tabletten zu 0,5 g peroral bei männlicher Gonorrhöe.

| Lfd. Nr. | Hb. Nr. | Diagnose Gonorrhöe | Therapie | | Resultat 1. Stoß | Bemerkung |
|----------|---------|--------------------|-----------|-------|------------------|-------------------|
| | | | Tage | Menge | | |
| 1 | U. K. | ant. | 2 | 15,0 | + | Rez. am 4. Tag |
| 2 | G. H. | ant. | 3 | 15,0 | + | Rez. am 6. Tag |
| 3 | U. L. | ant. | 3 | 15,0 | + | Rez. am 3. Tag |
| 4 | K. K. | ant. | 3 | 15,0 | + | Rez. am 5. Tag |
| 5 | G. W. | ant. et post. | 3 | 15,0 | + | Nie neg. geworden |
| 6 | G. P. | ant. | 3 | 15,0 | + | Rez. am 6. Tag |
| 7 | U. K. | ant. | 3 | 15,0 | + | Rez. am 6. Tag |
| 8 | G. S. | ant. et post. | 3 | 15,0 | + | Nie neg. geworden |
| 9 | H. A. | ant. et post. | 2Tagei.v. | 12,0 | + | |

9 Fälle: 9 Versager.

Da es ein der menschlichen Gonorrhöe entsprechendes Krankheitsbild beim Tier nicht gibt, versuchte LEVADITI diesem Mangel damit abzuhelfen, daß er weißen Mäusen experimentell eine Peritonitis setzte, durch intraperitoneale Injektion einer mucinhaltigen Gonokokkenkultur. Die so behandelten Tiere sterben innerhalb 24—48 Stunden. Nach DOMAGK überlebten von 20 Mäusen, die intraperitoneal mit 1,0 einer 5% gonokokkenhaltigen Mucinlösung infiziert worden waren, 55%; von 10 Mäusen, die bei derselben Behandlung eine Stunde nach der Injektion 1 cem 5% Uliron erhalten hatten, 80%. Für Protosil album konnte DOMAGK nur ein Überleben von 60% der Mäuse feststellen, während es LEVADITI gelang, 90% der infizierten Mäuse abzuheilen. LEVADITI konnte nach dieser Methode für das Dinitrodiaminodiphenylsulfoxyd eine 15—20mal größere Wirksamkeit gegenüber dem Uliron feststellen.

Der Wert des Tierexperiments für Substanzen auf ihre gonocyte Wirkung ist jedoch sehr umstritten, so daß man, um wirklich sicher zu gehen, auf die Prüfung am Menschen angewiesen ist.

Sulfanilamid wurde zuerst von amerikanischen (DEES und COLSTON) und französischen Autoren (DUREL, TANT usw.) bei der Gonorrhöe geprüft. Die Dosierung betrug täglich 4 g innerhalb einer Woche, in der zweiten Woche täglich 3 g. Die Erfolge schwanken nach den Angaben der einzelnen Autoren zwischen 30 und 100%. Wenn wir auch heute sagen müssen, daß das Paraaminobenzolsulfonamid im Verhältnis zu anderen Sulfonamiden sehr schlecht wirksam ist bei der Gonorrhöe, so wurde doch mit Hilfe dieser Verbindung zum erstenmal bewiesen, daß die Gonorrhöe einer chemotherapeutischen Behandlung zugänglich ist. An Hand der folgenden Tabelle soll die Wirkung dieser Verbindung demonstriert werden.

Etwa um dieselbe Zeit wurden von GRÜTZ, SCHREUS und FELKE die Diseptale geprüft. GRÜTZ verabreichte 3×2 Tabletten täglich (1 Tablette = 0,5 g), wobei die Gesamtdosis im allgemeinen zwischen 15 und 20 g lag. In 2 Fällen betrug die Dosis 40 und 46 g. Von 36 Fällen konnte GRÜTZ 24, also 75% geheilt entlassen. SCHREUS gibt bei einer ähnlichen Dosierung eine Heilungsquote von 70—80% für Männer und 80% für Frauen an. FELKE führte die Stoßbehandlung ein. Nach gründlicher Vorvaccinierung werden beim ersten Stoß während 7 Tage täglich 3 g gegeben; nach einer Pause von 3 Tagen wurden abermals 3 Tage lang 3—4 g täglich verabreicht. Von 20 Fällen konnten so 17 geheilt entlassen werden. SCHUBERT und LÖHE zeigten an einem größeren Material,

Tabelle I. Sulfanilamid.

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|-------------------------------------|------------------------|-------|--------|--------|-----------------|----------------|---|
| ANWYL-DAVIES, T. | 4,8 | 2 | — | — | — | 20 | |
| | 3,6 | 3 | — | — | — | | |
| | 2,4 | 4—8 | — | — | — | | |
| BARBELLION et GARIBALDI | 3 | 1 | 40 | — | 30 (75%) | 10 | Lokal Vitargyl 2—20% |
| | 3 | 1 | | | | | |
| | 3 | 1 | | | | | |
| BARBELLION et GARIBALDI | 2—3 | 8 | — | 200 | 70% | — | Cyanose, Sulfhämoglobinämie und Methämoglobinämie |
| BARNEY und MANNIG | 5 | 2 | — | — | — | — | 1 Cyanose, 1 Leberschädigung |
| | 4 | 4—5 | | | | | |
| | 1,2—3,6 | 14 | | | | | |
| BELTRAMINI, A. | — | — | — | — | — | — | — |
| BOGAEV, LITT and DAVIS | 4,8/80 grain | 2 | 56 | — | 15 (27%) | 41 | |
| | 3,6/60 „ | 5 | | | | | |
| | 2,4/40 „ | 7 | | | | | |
| | 1,2/20 „ | 20—25 | | | | | |
| BOMZE, FUERSTNER and FALLS | 2,4 | 5 | — | 45 | 44 | 1 | 14 Fälle waren in 2—8 Wochen nach der Heilung gest., was der Verf. als Reinfektion deutet |
| CLARKE and BEAMISH | 6 | 4 | — | — | — | — | Cyanose, Exantheme |
| | 4 | 3 | | | | | |
| | 3 | 3 | | | | | |
| COKKINIS and Mc ELLIGOTT | 4 | 14 | 491 | 142 | 71,5% | 10,8% | |
| | insgesamt 70—80 | | | | | | |
| CREAM, T. F. | 4 | 10 | 92 | — | 89 | 6 | |
| O'CROWLEY, JAMES and SUTTON | 3 | etwa | etwa | — | 58% | 42% | In 8% der Fälle Nebenerscheinungen |
| | | 10 | 100 | | | | |
| DECOUX, J. | 12,5 i.v. | — | — | 19 | 84% | 16% | |
| | 12,5 i.m. | — | — | 14 | 86% | 14% | |
| | 12,5 i.m. u. i.v. | — | — | 24 | 75% | 25% | |
| | | | | | | | |
| DEES and COL- STON | 4,8 | 4 | — | 19 | 19 | — | |
| | insgesamt 37,2 | | | | | | |
| DUREL, PIERRE | 4 | 7 | 133 | — | 115 | 18 | Kopfschmerzen 15%, Hauterscheinungen 15%, Cyanose 2%, subikter. Zucker 4% |
| | 3 | 7 | — | 70 | 45 | 25 | |
| | 2—3 | 8—10 | — | — | — | — | |
| | 1—2 Stöße | | | | | | |
| FALK | 5,3 | 4 | 112 | 118 | 95 M. 107 F. | 17 M. 11 F. | |
| | 4 | 4 | | | | | |
| | 3 | 4 | | | | | |
| FAVRE, MICHEL et CHANIAL | 3—4 | — | — | 70 | 63% | 37% (26) | Anämie, 2,7 Mill. Erythrocyten |
| FERNET, DUREL et PELLERAT | 3 | — | — | — | 66% | — | |
| FERRABOUC, HENRION et GOULÉNE | 4 | 7 | 44 | — | 37 | 9 | Cyanose, 1 morbilliformes Exanthem |
| | 3 | 7 | | | | | |
| | 2 | 10 | | | | | |

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|--|----------------------------------|-------|---|--------|---------------------|-------------|---|
| GATÉ, CUILLERET et BONDET | 4 | 8 | 31 | — | 70% | 30% | Apathie, Somnolenz Kopfschmerzen, Cyanose, Ver- dauungsstörungen, 3mal Exanthem |
| | 3 | 8 | — | 28 | 27 | 1 | |
| | 1—2 | 8—10 | | | | | |
| GATÉ et GUIL- LERET | 4—5 | 7 | 46 | — | 52% | 48% | Kopfschmerzen, Schwäche, Cyanose |
| | 4—7 | 7 | — | 47 | 46 | 1 | |
| | 3 | 7 | | | | | |
| GIRARD, BOVET et GALLIX | 4 | 7 | | | | | Kopfschmerzen, Müdigkeit, 5mal scarlatini- formes Exanthem |
| | 3 | 7 | 35 | — | 32 | 3 | |
| | 3 | 10 | | | | | |
| GOFFREDI, L. | 4—5 | 7 | — | — | 72—87 % | — | |
| MCGREGOR-RO- BERTSON | 8 | 3 | 60+ | — | 75% | 15 | |
| | 3 | 7—10 | 15 | | | | |
| GUILLAND-VAL- LÉE et BOU- GOUIN | 4 | 7 | Es soll nicht mehr als 60—70 g innerhalb 3 Wochen gegeben werden. Abführmittel sind streng zu meiden! | | | | |
| | 3 | 7 | | | | | |
| O'HANLON | 5,4 | 4 | 101 | — | 80,5% | 19,5% | |
| | 4 | 3 | | | | | |
| | 2,8 | 2—4 | | | | | |
| HANSHELL, H.M. | 1 | 6 | 30 | — | 30 | — | Nausea |
| | 3 + 3mal wöch. Pront. sol. | | | 25 | 30 | 5 | |
| HOHMANN | 7,0—7,2 | 6—7 | — | — | 56,2% | — | Cyanose usw. |
| JOBST, P. | nach FELKE | — | 34 | 30 | 100% | — | Exantheme |
| JOFF, L. | 4,2 | 7 | 41 | — | 20 (50%) | 20 (50%) | Fieber, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Cyanose |
| | 3,6 | 2 | | | | | |
| | 3,0 | 2 | | | | | |
| | 2,4 | 3—4 | | | | | |
| KIMBROUGH | — | — | — | 100 | 61 | 32 | Erythem, Leibschmerzen |
| KISSMEYER, A. | — | — | — | — | 80% | — | |
| KRISTJANSEN | 4,5 | 5 | — | 320 | 70—80 | — | Exantheme, Cyanosen |
| LUCENA und DE SANCTIS | 5 | 3—4 | — | — | Erfolge sehr gut | — | |
| MAJER, ARTUR | 1,5—3 | 10 | 37 | — | 25 | — | |
| NAIR, V. G. | 15—18 gesamt | — | 27 | — | 25 | 2 | |
| NICOLAS et ROUSSET | — | — | 42 | 6 | 42 | 6 | |
| NORDENSKJÖLD | — | — | — | — | 70—80 % | — | |
| ORR, HAROLD | 5,184 | 4 | — | 134 | 87,3% | 17 | |
| PAUTRIER et LAUGIER | 4 | 7 | — | 25 | gute Erfolge | | Anämie, Cyanose |
| | 3 | 7 | | | | | |
| | 2—3 | 8—10 | | | | | |
| RANDALL, KRUS- SEN and BAN- NICK | 4 | 1 | — | 16 | 15 | 1 | Übelsein, Erbrechen, Kopfschmerzen, Parästhesien |
| | 5,3 | 2—3 | | | | | |
| | 2,6—4 | tägl. | | | | | |
| ROCK | — | — | 40 | — | 52 | 8 | |

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|--------------------------------------|------------------------|-------------|--------|--------|---------|----------|---|
| SABY, BLAN et ROUVIER | — | — | 40 | — | 53% | 47% | Cyanose, Lebernekrose Verminderung der roten Blutkörper- chen |
| SAI, ZAH | — | — | — | — | 70% | 30% | |
| SHIH und HSIUNG | 6—30 | 5—14 | 25 | — | 3 | 22 | |
| SILVER und ELLIOT | — | — | — | 1625 | 75% | — | |
| SORENSEN, R. | — | — | — | 25 | 22 | 3 | |
| SYLVESTRE, L. | — | — | — | 65 | 67% | 33% | |
| TANT, E. | 8 6 4 | 2 2 6 | — | 14 | 100% | — | |
| TER-AROUNTUN' ANE et GO- LEMBA | 30—35 | — | — | 107 | — | — | |
| VICUMAN, HUGO | 5 4 3 | 2 5 7 | — | 122 | 77% | — | |

daß die Ergebnisse der ersten Arbeiten nicht zuviel versprochen hatten. Von 108 Fällen konnte SCHUBERT 97 und LÖHE von 100 91 geheilt entlassen. Mit diesen ausgezeichneten Erfolgen war die chemotherapeutische Behandlung der Gonorrhöe gesichert und die von GAUSS mit Recht grundsätzlich abgelehnte Lokalbehandlung überflüssig geworden. Die Tabelle enthält die wichtigsten Arbeiten mit Diseptalen.

Tabelle 2. Uliron.

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|-----------------------|------------------------|------|--------|--------------|---|------------------------------|---|
| DE AJA, SAINZ | 3 1—2 Stöße | 4 | — | 30 | 21 | 9 | 2mal Nebenerschei- nungen |
| BARNEWITZ | 3 bis 4 Stöße | 4 | 450 | — | 1. Stoß 211 2. Stoß 148 3. Stoß 65 4. Stoß 21 | 3 | |
| BERNHARDT | 3 | 7—10 | 196 | — | etwa 70% | 30% | 12mal Exantheme, 2mal Cyanose, 1mal Neuritis, 8mal Glieder- schmerzen |
| BLOCK, SIEG- FRIED | 3 | 4 | 150 | — | 1. Stoß 86 (57,3%) 2. Stoß 21 (14,0%) 3. Stoß 4 (2,7%) | 39 (26%) | Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Exantheme, Paresen |
| BLOCK, SIEG- FRIED | 3 | 4 | — | 53 45 | 1. Stoß 41 2. Stoß 7 3. Stoß 1 (92,5%) 2 Stöße 25 | 4 (7,5%) 20 (44,5%) | Exantheme, Ödeme, Paresen |

Tabelle 2. (Fortsetzung.)

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|--|---------------------------------|------------|--------|--------|------------------|----------|---|
| FELKE, H. | 1. Stoß 3 2. Stoß 3—4 | 7 3 | — | 20 | 17 | 3 | 1 Exanthem |
| FISCHER, H. | 1. Stoß 3 2. Stoß 3 | 3 3 | — | 58 | 56 (96%) | 2 | |
| FUHS u. VOLAV- SEK | 3 | 7 | 289 | 80 | 259 = 90% 94% | 22 = 7% | 486 Fälle, 3mal Exanthem, 1mal Neuritis |
| GAUSS | 3—4 | 3—7 | — | 11 | 10 | 1 | |
| GENNER | | | 30 | 7 | 24 | 13 | |
| GENNERICH, W. u. K. GENNE- RICH | 3 1—3 Stöße 20 Tabl./Stoß | 3 | 58 | 6 | 64 | — | |
| GONZALEZ und MUNUZURI | 3—4 1—3 Stöße | 4—5 | 50 | — | — | — | Fieber, Erbrechen |
| GOYERT | 3 | 6 | 13 | 23 | 9 u. 19 | 4 u. 4 | |
| GOYERT | 5 | 3 | 14 | 61 | 9 u. 55 | 5 u. 6 | |
| GOYERT | 5 | 4 | 31 | — | 18 | 13 | |
| GOYERT | 4 | 5—6 | 35 | 46 | 27 u. 44 | 8 u. 2 | |
| GOYERT | 6 | 4 | 14 | — | 11 | 3 | |
| GRÜTZ, O. | 1,5—2 Gesamtdosis 40 g | 2—14 | 36 | — | 24 | 12 | 7 Exantheme |
| HARTUNG, Jo. | — | — | 700 | — | — | — | |
| HERNANDEZ | 3—4 1—4 Stöße | — | 16 | — | 15 | 1 | |
| IZQUIERDO, J. | 10—12 (2—3 Stöße) | (3—4) ? | 50 | — | 40 | 10 | |
| JACOB, FR. | 4,5 3—4 Stöße | 3 | 12 | 16 | 17 | 11 | Schwindel, Er- brechen, neuritische Erscheinungen, 3mal Exanthem |
| JAMBON, LACAS- SAGNE et BOU- GET | Stoß- behandlung | — | 53 | — | 52% | 48% | |
| KAZIWARA | 4 | — | 19 | — | 15 | 4 | |
| KESERÜ, ISTVAN | 3 1—2 Stöße | 5 | — | 68 | 86% | 14% | |
| KIRCHNER, WAL- TER | 3 1—4 Stöße | 3 | — | 39 | 86,7% | 13,3% | |
| KOGOJ und BOSNJAKOVIC | 4 | 2—3 | — | 53 | 55% | 45% | Exantheme, Kopf- weh, Übelkeit |
| KORTH | 3 × 1 1—2 Stöße | 7 | 161 | — | 68% | 28% | |
| KVEIN | übliche Dosen | — | 68 | 32 | 62% | 38% | Exantheme, moto- rische Lähmungen |
| LAUMANN, M. | 2 1—3 Stöße | 4 | — | 153 | 145 | 8 | 4mal Exanthem |
| LILIENTHAL, W. | 2,5 1—3 Stöße | 4 | 126 | — | 50—75% | 61 | Cyanosen, Exan- theme, Neuritiden |
| LÖHE | 3 1—3 Stöße | 7 | 100 | 100 | 89% 91% | — | 25 Exantheme, 4 Paresen |
| LOOS | 3—4 | 3—5 | — | 100 | 50—60% | 40—50% | Parästhesien, Akrocyanosen |

Tabelle 2. (Fortsetzung.)

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|-----------------------|------------------------|------------|------------|---------|----------------------------|--------------|--------------------------------------|
| MERGELBERG | 4 lokal | 3 | 64 | — | 87,5% | 12% | Lokalbehandlung, 1/4—1% Protargol |
| MERGELBERG | 4 lokal | 3 | 267 | — | 71% | 24,5% | Kopfschmerzen, Fieber, Urticaria |
| MÜLLER | 3—4 | 3—4 | — | 36 | 31 | 5 | Hämaturie |
| PEGER | 3 | 8—9 | 28 | — | (7) 25% | (21) 75% | 1mal Exanthem |
| PFISTER | 2 3 | 3 7 | — — | 38 | 38 1—3 Stöße | — | Magen- und Darm- störungen |
| POLONY | 3 | 57 | — | 100 | 60% | 40% | |
| PUTKONEN | 3 2,5 | 3—6 3—6 | 67 — | — 44 | 45% 70% | 55% 30% | |
| RADO, BÉLA | 3 | 5 | 57 | — | 50% | 50% | |
| SIPOS, K. | 3 | 5—6 | 32 | — | 50—60% | — | Exanthem |
| SPIETHOFF | — | — | — | — | — | — | |
| SZEP, JENŐ | 3 | 5—7 | — | 59 | 31,4% 65,2% | — | |
| SCHERBER und DOMES | 4,5 | 3 | — | — | — | — | 1mal Exanthem |
| SCHMIDT, GER- HARD | 3 | 5—6 | — | 23 | 21 | 2 | |
| SCHREUS, TH. | 3 | 3 | 49 | 68 | 43% 79,5% | 57% 20,5% | Exanthem, 1mal Neuritis |
| SCHUBERT, M. | 3 2 Stöße | 3—5 | 103 | — | 100 (97%) | 3 | 3mal Cyanose, 5mal Exanthem |
| SCHUBERT, M. | 3 2 Stöße | 3—5 | 186 | 264 | 93% | 7% | |
| SCHUBERT, M. | I 3 II 3 | 5 5 | — | 350 | 93% | 7% | |
| STREMPER | 3 1—3 | 3 | 500 | — | 1. Stoß 56% 2. Stoß 83% | 15 | Cyanosen, Exan- theme, Neuritiden |
| STÜHMER | 3 | 3 | — | — | — | — | 60 Fälle, 3,4% Exantheme |
| TATARU | 3 | 4 | — | 130 | 85% | 15% | |
| TOEGEL | 3 I—IV | 7 | 369 | — | 278 | 91 | Neuritiden, Exantheme |
| WAGNER und POHLNER | 3 | 7 | 50 | — | 88% | 12% | Exantheme |
| WILKIE | 4 | 3 | 100 200 | — — | 74% | 17% 5% | |
| WEZEL | — | — | 49 | — | 40 | 9 | |
| WOLFRAM | 4,5 | 3 | — | 427 | 90% | — | 20mal Exanthem |

Tabelle 3. Diseptale.

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|---------------------------------------|------------------------|------------|--------|--------|---------|----------|--------------------|
| ALEXANDER, FORBES und HOLLOMANN | 1,3—2 | 10—20 | 100 | — | 95 | 5 | |
| O'CROWLEY, JA- MES und SUT- TON | 3 | etwa 10 | 124 | — | 94 | 6 | |

Tabelle 3. (Fortsetzung.)

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|-------------------------|------------------------------------|--------|----------|-----------|----------------|------------------------|--|
| HÄMEL und LINK | 6 × 0,25 1—3 Stöße | 3 — | 46 — | — 58 | 43 54 | 3 4 | Cyanosen |
| KYSER, ROLF | 3 × 0,5 g | 6 | 40 | — 393 | 92,7% 88,7% | 7,5% 11,3% | von 11 Kindern 8 geheilt |
| LÖHE und WA- WERSIG | 3 1—2 Stöße | 4 8 | 714 — | — 1286 | 95,7% 96,5% | (2 Stöße) (2 Stöße) | Geringfügig |
| NEUMANN und ALTMAYER | 6 × 0,25 1—5 Stöße | 5 | 21 | 65 | 84 | 2 | |
| SCHMIDT, GER- HARD | 2 2 mit Lokal- behandlung | 6 6 | 27 11 | — — | 0 2 | 27 9 | 8mal Cyanosen, Exanthem, Erbrechen |
| SCHMIDT, S. | 2 | 6 | 32 | — | 1 | 31 | 1mal Exanthem |
| WALZAK | etwa 1,5 | 14 | 36 | — | 20% | etwa 80% | |

Die schweren Nebenerscheinungen (Neuritis usw.), die die Dipeptale besonders bei hoher Dosierung verursachen, ließen es berechtigt erscheinen, neue, besser verträgliche Sulfanilamidabkömmlinge bei der Gonorrhöe zu prüfen. So wurde zuerst von VONKENNEL und KORTH Paraaminosulfonacetamid (Albucid) an einem größeren Patientenmaterial geprüft und in die Therapie eingeführt. VONKENNEL gibt folgendes Behandlungsschema an:

| | Lokal | parenteral | peroral |
|----------|---|--------------|----------------------------|
| 1. Woche | Kaliumpermanganat $\frac{1}{4} \frac{0}{100}$ | 3mal Vaccine | — |
| 2. Woche | Kaliumpermanganat $\frac{1}{4} \frac{0}{100}$ | 2mal Vaccine | Albucid 3mal 3 Tabl. tägl. |
| 3. Woche | — | — | — |
| 4. Woche | Provokation | Vaccine | — |

10 Tage Kontrolle

Nach dieser Behandlungsmethode konnten von 71 männlichen Gonorrhöefällen 80,3 und von 32 weiblichen 89,7% geheilt entlassen werden. KORTH erreichte bei 200 Fällen 186 = 93% Heilungen bei einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 45 Tagen. Die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Arbeiten über die Behandlung der Gonorrhöe mit Albucid demonstrieren anschaulich die ausgezeichnete Verträglichkeit und Wirksamkeit dieses Präparates.

Tabelle 4. Albucid.

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|---------------|------------------------|--------|---------|---------|----------|----------|--------------------|
| ARETZ, H. | 10 cem 20% | 5 — | 39 — | — 11 | 34 10 | 5 1 | |
| ARETZ, H. | 3 × 1 g 1—2 Stöße | 5 | — | 120 | 118 | 2 | |
| BAUER, HELMUT | 3 × 2 4 × 2 | 7 | 47 | — | 87,2% | 12,8% | |

Tabelle 4. (Fortsetzung.)

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|-----------------------------|---|------------------|----------------------|----------|----------------------------|-------------------------|---|
| FERRARI, A. V. | 4,5 | 7 | — | 120 | 80—84 % | 16—20 % | |
| GÜNTHER, JOH. | 3 × 1,5 | 7 | — | 100 | 75—80 % | 20—25 % | |
| HARTUNG, JO und H. BRAUN | 3 × 1,5 | 6—7 | — | 60 | 46 (76,7%) | 14 (23,3%) | |
| JÄGER, GEORG | 3 × 1 1—3 Stöße | 7 | — | 33 | 84,5% | 15,5% | |
| KLITZNER, HANS | 3 × 1,5 1—2 Stöße | 7 | — | 20 50 | 70% 98% | 30% 2% | 1mal Erbrechen |
| KORTH, B. | 3 × 1,5 | 7 | 428 | — | 400 (93,5%) | 28 (6,5%) | |
| LOOS | 3 × 1,5 | 7 | — | 139 | 84% | 16% | 2mal Albuminurie, 2mal Exanthem, 1mal Erbrechen |
| NAGELL, H. | 3 × 1,0 1—2 Stöße | 7 — | 49 — | — 52 | 45 (91%) 46 (88%) | 4 (9%) 6 (12%) | |
| ROUSSET | 3 | 7 | 26 | 4 | 29 | 1 | |
| SALTNER | 3 × 3 | 7 | 100 | — | 96% | 4% | |
| SCHAEFER, FELIX | 3 × 3 | 7 | 39 | 62 | — | — | |
| STILLER, KURT | 3 × 2,5 3 × 2,0 3 × 1,5 3 × 1,5 (2 × 2,5 in 4 Tagen) | 1 1 1 1 | I II III IV | 1150 | 1063 (92,4%) | 87 (7,6%) | |
| TOCOS und LAZARESCU | 3 × 3 | 7 | 34 | — | 32 (93%) | 2 (7%) | |
| TOEGEL | 4 × 1 1—2 Stöße | 7 | 405 | — | 370 (etwa 91%) | 35 | |
| VOHWINKEL, K. H. | 3 × 3 1—3 Stöße | 7 | 68 | — | etwa 60 | etwa 10% | |
| VONKENNEL und KORTH | 3 × 3 | 7 | 328 | — | 301 | 27 | |
| WITT, WALTHER VAN DE | 3 × 3 1—4 Stöße | 7 | — | 244 | 95% | 5% | 4mal Exanthem, 3mal neuritische Beschwerden |

Das schlagartige Verschwinden der klinischen Erscheinungen, nach dem 3.—4. Tag ist normalerweise der Leukocytenbefund negativ, sowie der gewöhnlich nach dem 1. Tag schon negative Gonokokkenbefund führten VONKENNEL zu dem Prinzip der maximalen Primärwirkung, d. h. durch eine maximale Dosierung in den ersten Tagen den Heileffekt möglichst weitgehend zu sichern. Albuclid bot für eine solche Dosierung durch seine gute Verträglichkeit die günstigsten Voraussetzungen. Hinzu kam noch, daß das Präparat sich intravenös verabreichen ließ. Von 21 Fällen weiblicher Gonorrhöe konnte bei einer Gesamtdosis von 42 g innerhalb 3 Tagen 20 Fälle geheilt werden. Die Dosierung betrug am 1. Tag 2 × 30, am 2. Tag 2 × 20 und am 3. Tag 2 × 20 ccm einer 20%igen Lösung. Der intravenösen Behandlung der Gonorrhöe dürfte in hartnäckigen Fällen der Vorzug zu geben sein, da sich mit dieser Methode in kürzester Zeit

hohe Konzentrationen im Blut erreichen lassen. In weiteren Versuchen konnte VONKENNEL feststellen, daß die intravenöse Albuclidbehandlung der weiblichen Gonorrhöe noch auf einen 3tägigen Stoß mit einer Gesamtdosis von 34,0 g herabgedrückt werden kann, während bei noch geringerer Dosierung die Heilungsaussicht zu unsicher wird.

Wir möchten aber schon hier betonen, daß wird prinzipiell die intravenöse Behandlung der weiblichen Gonorrhöe für die Methode der Wahl halten, deren Wirkung noch gesteigert wird, wenn die Verabfolgung während der Menstruation möglich ist. Auf den ungeheuren klinischen Vorteil der Behandlungsmöglichkeit während der Gravidität, des Partus, des Abortus, während akuter Komplikationen sei hier nur hingewiesen. Mit der an der Kieler Hautklinik heute üblichen 2tägigen intravenösen Behandlung mit VK 53 bzw. VK 55 ist es möglich, die Aszension der Gonorrhöe zu vermeiden und damit die Komplikation, die für die Gesundheitshebung und Geburtenzahl von größter bevölkerungspolitischer Bedeutung ist.

Sulfapyridin. Die guten chemotherapeutischen Eigenschaften des Sulfapyridins wurden zuerst an der Wirkung dieser Verbindung auf Pneumokokken erkannt. Es war naheliegend, das neue Präparat auch bei der Gonorrhöe zu versuchen. LLOYD, ERSKINE und JOHNSON berichten 1938 über sehr gute Erfolge bei der Behandlung der Gonorrhöe mit Sulfapyridin. Die Dosierung beträgt während der ersten 4 Tage täglich 3 g, an den folgenden 7 Tagen werden nur noch 1,5 g täglich verabreicht. DUREL gibt drei verschiedene Dosierungsformen an; will er eine sehr gut verträgliche Dosierung anwenden, so gibt er 13 g in 8 Tagen, bei komplizierten Fällen gibt er einen Stoß von 20 g in 8 Tagen; im allgemeinen kommt er mit 18 g in 9 Tagen aus. Die Dosierung der einzelnen Autoren bewegt sich zwischen 15 und 25 g beim ersten Stoß. Die Heilerfolge, die an einem größeren Patientenmaterial gewonnen wurden, bewegen sich zwischen 75 und 100%. Sulfapyridin läßt sich in Form des Natriumsalzes, das wasserlöslich ist, auch intramuskulär anwenden, doch ist die intramuskuläre Anwendung kaum durchführbar, da größere Mengen intramuskulär injiziert Nekrosen verursachen und mit kleinen Mengen nicht der für einen guten Erfolg notwendige Blutspiegel erreicht wird. Abschließend läßt sich sagen, daß Sulfapyridin in den angelsächsischen Ländern wohl das zur Zeit meist angewandte Präparat ist. Über die Nebenerscheinungen (Kopfschmerz, Erbrechen, toxisch-allergische Exantheme, Hämolyse, Hämaturie, Schädigung des hämatopoetischen Systems), die zum Teil keineswegs geringfügiger Natur sind, soll später berichtet werden. Die tabellarische Zusammenfassung der wichtigsten Arbeiten zeigt sehr eindrucksvoll die ausgezeichneten Erfolge, die mit diesem Präparat bei der Gonorrhöe erzielt wurden.

Tabelle 5. Sulfapyridin.

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|--|------------------------|----------|---------|---------------------|-------------|-----------|--|
| BACHELOR, LEES, MURELL and BRAIN | 3 2 | 5 7—9 | 75 — | 19 4 Kin- der | etwa 90% | 5—10 % | Kopfweh 10 F. Übelkeit 8 F. Mattigkeit 4 F. Cyanosen 2 F. Exantheme 6 F. Schwindel 3 F. |

Tabelle 5. (Fortsetzung.)

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|--------------------------------------|--|-------------------|--------|--------|-----------------|----------|---|
| BELCHER | — | — | — | 150 | 90 | 6 | Bei etwa 43% toxische Nebenerscheinungen |
| BOBORY, BELA | 3 | 5 | — | 140 | etwa 90% | — | Erbrechen, Exantheme |
| BOWIE, ANDERSON, DAWSON und MAC KAY | 3 3 × 0,5 | 4—5 3—4 | — | 97 | 93% 91 Fälle | 4 | Schwäche, Kopfschmerz, Schwindel, Pruritus |
| BRUNS, WILHELM | 3 | 4—5 | — | 90 | 86 | 4 | Brechreiz, Kopfschmerzen, Schwindel |
| CHARPY et BIZOT | — | — | — | — | — | — | |
| COCHET-BALMEY | 3 2 1 | 3 3 3 | 25 | — | 20 4 | 5 — | Ikterus, Erbrechen, Magenbeschwerden, Diarrhöe, Pruritus, Erythem |
| COLAS | 4 3 2 1 | 2 2 2 2 | 17 | — | 17 | — | Kopfweg, Erythem |
| COUMEL, PERRIN, COULEME et PIQUET | 4 4 2 1 | 2 2 2 2 | — | 72 | 97% | 3% | |
| COUMEL | 18 | 9 | 141 | — | 77% | — | Kopfschmerz, Erbrechen, Exanthem |
| DOCZY | 3 | 4 | — | 34 | etwa 90% | — | Kopfschmerzen, Schwindel, Magenbeschwerden |
| DRACOUOLIDÉS, N. N. | 5,5 I 3,0 II u. III 2,5 IV u. V 2,0 VI u. VII 1,5 VIII | — | — | 35 | 31 | — | Geringe Nebenerscheinungen |
| DULT | 3 3 3 | 3 2 1 | — | 73 | 80% | 20% | |
| DUREL | 4 3 2 1 | 2 2 2 2 | — | 23 | 22 | 1 | |
| FIÉRE | 3 2 1 | 2 3 2 | — | — | 90% | 10% | |
| FERNET, RATNER et ALLINNE | 3 cem = 1 g | 10 | — | — | — | — | |
| GATÉ, CUILLERET, PELLERAT et PEISSEL | 2,5—3 2,0 1—1,5 Gesamtdosis 13,5—25 g | 3—5 2—3 2—3 | — | 35 | 35 (100%) | — | Schwindel, Erbrechen, Magenbeschwerden |

Tabelle 5. (Fortsetzung.)

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|--|------------------------|------|--------|--------|---------------------------------|----------|---|
| GATÉ, CUILLEBET, PELLERAT et PEISSEL | 3 | 3 | 118 | — | 110 | 8 | Magenbeschwerden, Abgeschlagenheit |
| | 2 | 3 | | | | | |
| | 1 | 2 | | | | | |
| | bzw. | | | | | | |
| | 4 | 2 | | | | | |
| | 3 | 2 | | | | | |
| | 2 | | | | | | 1mal Urticaria, 3mal Erythem |
| | 1 | 2 | | | | | |
| GATÉ, CUILLEBET, PELLERAT et PEISSEL | parenteral i. m. | | 6 | — | 5 | 1 | |
| | 2 × 4 ccm | 4—5 | | | | | |
| | i. v. | | | | | | |
| | 2 × 4 ccm | 3 | | | | | |
| | 1 × 4 ccm | | 9 | — | 9 | — | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| GATÉ, CUILLEBET, PELLERAT et PEISSEL | 2—2,5 | 3—4 | — | 6 | 6 | — | Schwindel, Erbrechen |
| | 1,5 | 4—5 | | | | | |
| GIRARD, ARDONO et JAUBERT | 3 | 3 | — | 50 | 50 | — | Kopfschmerzen, Schwäche, Erbrechen |
| | 2 | 3 | | | | | |
| | 1 | 3 | | | | | |
| MCGREGOR- ROBERTSON | 3 | 5 | — | 100 | 97 | 3 | Kopfweg, Schwindel, 4mal Hauterschei- nungen |
| | 2 | 2 | | | | | |
| MCGREGOR- ROBERTSON | 3 | 5 | — | 101 | ähn- liches Er- gebnis | — | |
| | 2 | 2 | | | | | |
| GROLLET | 4,5—13,5 | — | 27 | — | 20 (80%) | 7 | Schwindel, Kopfschmerz |
| IZAC | 3 | 3 | 25 | — | 24 | 1 | 2mal Cyanose, Erbrechen, Kopfschmerzen, Magenbeschwerden |
| | 2 | 3 | | | | | |
| | 1 | 3 | | | | | |
| JAMBON et LACASSAGNE | 3 | 3 | 37 | — | 76% | 7 | Kopfschmerzen, Gastritis |
| | 2 | 3 | | | | | |
| | 1 | 3 | | | | | |
| KRISTJANSEN, AAGE | — | — | 58 | — | 48 | 9 | |
| | | | — | 15 | 15 | — | |
| KVEIM | 3 | 5 | 30 | — | 29 | 1 | Akute Kniegelenk- entzündung |
| | 1,5 | 5 | — | 13 | 13 | — | |
| LEBEUF | — | — | — | 44 | 32 | 8 | Übelkeit, |
| | | | — | 37 | 26 | 11 | Magenbeschwerden, Erbrechen |
| LEPINAY, M. E. | 4 | 2 | 49 | — | 45 | 4 | Exanthem, Magenbeschwerden, Erbrechen |
| | 3 | 2 | | | | | |
| | 2 | 2 | | | | | |
| | 3 | 2 | | | | | |
| | 2 | 2 | | | | | |
| | 1 | 2 | | | | | |
| LEROY | 3 | 3 | 22 | — | 18 (82%) | 4 | Kopfschmerzen, Schwindel, Magenschmerzen |
| | 2 | 3 | | | | | |
| | 1 | 3 | | | | | |

Tabelle 5. (Fortsetzung.)

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|---------------------------------|---|----------------------------|-------------------------------------|----------|-----------------|------------|---|
| LLOYD, ERSKINE und JOHNSON | 3 1,5 | 5 5 | 108 | — | etwa 58% | 15% | Magenbeschwerden, Kopfschmerzen, Exantheme |
| MEIER, BRUNO | 3 1. Stoß 2,5 2 3,5 2. Stoß 3 2,5 1—2 Stöße | 2 2 2 2 2 | 155 — | — 17 | 19 16 | 6 1 | Kopfschmerzen 16 F. Müdigkeit 14 F. Übelkeit 8 F. Appetitlosigkeit 6 F. Schwindel 6 F. Erbrechen 5 F. Magenschmerzen 4 F. Exantheme 2 F. Cyanose 2 F. Brechreiz 2 F. |
| MICHON et MAL- LAH | 1,5 1,5 und lokal | 3 1 | 100 | — | etwa 80% | — | Kopfschmerzen, Erbrechen, Exantheme |
| MIESCHER | 3,5 3,5 3,0 3,0 2,5 2,5 | 1 1 1 1 1 1 | 314 — | — 107 | 302 98 | 12 9 | 22mal starke Nausea 11mal Erbrechen, 1mal Fieber, 3mal Exanthem, 1mal Ikterus |
| PALAZZOLI et LEVINSON | 3 2 1 | 2 2 6 | — | 110 | 90% | 10% | Kopfschmerzen, Nausea, Schwäche |
| PERACCHIA, LUGI | 3—4 3 | 1 5 | — | 218 | 85% | 15% | |
| POLANO | — | — | — | 50 | 46 | 4 | |
| PREBBLE, E. E. | 3 | 5—12 | 25 ohne lokal 40 mit lokal | — | 48% 62% | 52% 38% | |
| REYN, ARNE | — | — | 11 | — | etwa 90% | 10% | Erythem, |
| | | — | — | 20 | 95% | 5% | Fieber, Nausea, Erbrechen |
| SABY und DU- VAL | 3 2 1 | 3 3 3 | — | 18 | 9 | 9 (50%) | |
| SABY und DU- VAL | 4 3 2 1 | 2 2 2 2 | — | 54 | 97% | 3% | |
| SANTORI | — | — | — | 87 | — | — | |
| SOMMERVILLE | 2—5 | 5 | — | 152 | 90% | 10% | Etwa 40% der Fälle |
| TURON | 3 2 0,5 | 2 2 8 | — | — | gute Erfolge | — | Kopfschmerzen, Schwäche, Phosphaturie |
| VERNES, PALAZ- ZOLI et GIARD | 3 2 1 | 2 2 6 | — | — | 80% | 20% | Kopfschmerzen, Müdigkeit, Nausea (10% der Fälle) |
| WOWKONOWICZ BUREWSKI | 4 3 2 1 | 2 2 2 2 | — | 39 | 100% | — | Kopfschmerzen, Übelkeit |

Sulfathiazol und Sulfamethylthiazol. Die veröffentlichten Arbeiten über die Thiazole bzw. des Methylthiazols sind noch zu gering, als daß sie schon ein abschließendes Urteil erlauben würden. Trotzdem kann man schon jetzt sagen, daß diese Gruppe von Verbindungen sehr beachtenswerte gonocyte Eigenschaften besitzt. GSELL und MIESCHER berichten über die Wirkung der Sulfathiazole bei Gonorrhöe. MIESCHER schlägt einen 6tägigen Stoß vor, und zwar 2 Tage 7 Tabletten, 2 Tage 6 Tabletten, 2 Tage 5 Tabletten (1 Tablette = 0,5 g), also insgesamt 18,0 g. Mit dieser Dosierung gelang es ihm, von 143 Männern 140 nach dem ersten Stoß zu heilen, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, was VONKENNEL mit Recht betont, daß die Kontrollzeit von 7 Tagen sehr kurz bemessen ist. Neuerdings schlägt MIESCHER eine sog. Kurz- und Einschlagtherapie vor. Die Dauer der Behandlung beträgt nach dieser Methode nur noch 1—2 Tage, wobei während der 2 Tage nur 5×2 Tabletten = 5 g, also insgesamt 10 g gegeben werden; bei der 1-Tagbehandlung werden nur 5—7 g verabreicht. Zweifellos stellen solche Behandlungsformen zunächst noch Experimente dar, über deren Wert oder Unwert erst die Zukunft an Hand eines großen Materials entscheiden kann. Über das Sulfamethylthiazol berichtet LEROY. Er konnte bei einer Dosierung von 18 g in 9 Tagen von 12 Männer 10 zur Abheilung bringen. GOYERT berichtet über 14 Fälle, die durch eine einmalige Gabe von 9—10 g geheilt wurden. Nach Beobachtungen von VONKENNEL scheint das Methylthiazol dem Thiazol noch überlegen zu sein. Die Nebenerscheinungen der Thiazole sind ähnlich denen des Sulfapyridins, jedoch scheint die Verträglichkeit bei gleicher Dosierung wesentlich besser zu sein.

Tabelle 6. Sulfathiazol.

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|------------|------------------------|------|--------|--------|---------|----------|---|
| HESTERMANN | 3 | 1 | | | | | 1mal leichte Cyanose, 2mal Steigerung der Eosinophilen |
| | 3 | 1 | | — | 9 | 1 | |
| | 2 | 1 | 10 | | | | |
| | 2 | 1 | | | | | |
| MIESCHER | 3,5 | 1 | | | | | Leichte Kopf- schmerzen, Müdigkeit, Meteorismus |
| | 3,5 | 1 | | | | | |
| | 3,0 | 1 | 143 | — | 140 | — | |
| | 3,0 | 1 | — | 44 | 41 | — | |
| | 2,5 | 1 | | | | | |
| | 2,5 | 1 | | | | | |
| | lokal und Vakz. | | | | | | |
| MIESCHER | 5 | 2 | — | 28 | 28 | — | Nausea |
| | 7 | 1 | — | 42 | 41 | — | |
| | 6 | 1 | — | 6 | 6 | — | |
| | 5 | 1 | — | 4 | 3 | — | |
| | 4 | 1 | — | 5 | 5 | — | |
| | 3 | 1 | — | 3 | 3 | — | |
| | 2,5 | 1 | — | 2 | 2 | — | |
| | 3,5 | 1 | | | | | |
| | 3,5 | 1 | | | | | |
| | 3,0 | 1 | — | 82 | 80 | — | |
| | 3,0 | 1 | | | (97,5%) | | |
| | 2,5 | 1 | | | | | |
| | 2,5 | 1 | | | | | |
| SCOLARI | 9 in Dosen von 1 g | 1 | 14 | — | 13 | 1 | |

Tabelle 7. Sulfamethylthiazole.

| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Versager | Nebenerscheinungen |
|-------------|------------------------|-------------|---------|--------|---------|----------|--------------------------------|
| CUILLERET | 9—10 | 1 | 14 | — | 14 | — | Häufiger Magen- beschwerden |
| HORVATH, K. | 3 | 5 | 55 | — | 55 | — | |
| LEROY | 3 2 1 | 3 3 3 | 16 — | — 2 | 14 2 | 2 — | |

Thiodiazole. VONKENNEL, KIMMIG und KORTH berichten über die Erfolge der Thiodiazole bei Gonorrhöe. Das Material ist jedoch noch zu klein, um über die Wirksamkeit sichere Angaben machen zu können.

VK 53.

182 Fälle akuter männlicher Gonorrhöe.

Behandlung: 1. Tag 3×4 Tabletten geheilt nach dem 1. Stoß: 156 = 85,7%
 2. Tag 3×3 Tabletten nach dem 2. Stoß: 13
 3. Tag 3×3 Tabletten = 169 = 93,9%
 = 15,0 g in 3 Tagen Versager: 13
 (fast ausschließlich komplizierte und Herdgonorrhöen).

21 Fälle mit Sulfonamiden vorbehandelte männliche Gonorrhöen

geheilt nach dem 1. Stoß: 16
 nach dem 2. Stoß: 2
 = 18.

VK 55.

10 Fälle mit 10,0 g in 3 Tagen 2 Versager
 36 Fälle mit 12,0 g in 3 Tagen 2 Versager
 30 Fälle mit 15,0 g in 3 Tagen 1 Versager.

VK 56.

100 Fälle männlicher Gonorrhöe

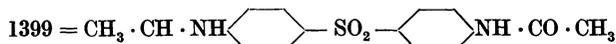
Behandlung: 1. Tag 3×4 Tabletten geheilt nach dem 1. Stoß: 79 Fälle
 2. Tag 3×3 Tabletten geheilt nach dem 2. Stoß: 11 Fälle
 3. Tag 3×3 Tabletten (keine parenterale Behandlung im Intervall)
 = 15,0 g in 3 Tagen = 90 Fälle
 ohne Vorvaccinierung, ohne Lokalbehandlung Versager: 10 Fälle.

Vorbehandelt waren 7 Fälle

mit Neouliron 2 Fälle: geheilt nach 1. Stoß
 mit Uliron 1 Fall: geheilt nach 1. Stoß
 mit Albucid 2 Fälle: geheilt nach 1. Stoß
 geheilt nach 2. Stoß
 mit Eubasin 1 Fall: geheilt nach 1. Stoß
 mit Albargin 1 Fall: Versager.

Rhodilone. Zum Schluß soll noch eine Übersicht über die Behandlung der Gonorrhöe mit Diaminodiphenylsulfonen gegeben werden. Zweifellos haben diese Präparate nur noch historisches Interesse, da die bei Verwendung von Sulfonen obligat auftretenden Cyanosen eine allgemeine Anwendung unmöglich macht. Außerdem liegen die Erfolge nicht so günstig wie bei den wesentlich besser verträglichen Präparaten Albucid, Sulfapyridin und Sulfathiazol.

Tabelle 8.



| Autor | Dosierung g pro die | Tage | Männer | Frauen | Geheilt | Ver- sager | Nebenerscheinungen |
|--|------------------------|-------|--------|--------|-------------|---------------|--|
| DOUKAN, GILBERT | 5 | 2 | — | 1 | — | Arrêt | |
| | 8 | 12 | — | 1 | 1 | — | |
| | 65 | 19 | — | 1 | 1 | — | |
| | 52 | 19 | — | 1 | 1 | — | |
| | 27,5 | 16 | — | 1 | 1 | — | |
| | 28,5 | 42 | — | 1 | 1 | — | |
| | 99,0 | 50 | — | 1 | 1 | — | |
| | 28,5 | 21 | — | 1 | 1 | — | |
| DUREL, PIERRE | 2,5 | 14 | — | — | etwa 80% | 20% | Cyanosen, Kopfschmerzen |
| HÜBSCHMANN, K. | 3 | 5 | — | 56 | 42 | 14 | Kopfschmerzen, Magenbeschwerden, Exantheme |
| | 3 | 3 | — | — | — | — | |
| HÜBSCHMANN, K. | 3 1. Stoß | 5 | — | — | 81% | 19% | |
| | 3 2. Stoß | 3—4 | — | — | — | — | |
| NH ₂ —C ₆ H ₄ —S(=O)—C ₆ H ₄ —NH ₂ | 4—6 | — | — | — | — | — | |
| | insgesamt 10—12 g | — | 20 | — | 20 | — | |
| MILLAN, MANSOUR et SMILOVICI | 3 | 6—10 | 16 | — | 16 | — | |
| PALAZZOLI et BOVET | 2 | 31—40 | 45 | — | 45 | — | |
| | und lokal | 7—16 | — | — | — | — | |
| PAUTRIER et LAUGIER Übersichtsreferat | — | — | — | — | — | — | |
| PELLERAT, J. | 3 1. Stoß | 6 | — | — | 72% | 28% | Cyanose, Schwindel, Schwäche, Erbrechen |
| | 2 | 6 | — | — | — | — | |
| TURON, M. | 3 | 4 | 20 | — | 18 | 2 | 13mal Kopfschmerzen, Cyanose usw. |
| | 1,5 | 6 | — | — | — | — | |
| VÁRTOLAS und CONSTANTINESCU | 2—4 | 2—3 | — | — | — | — | |

Im folgenden Abschnitt nimmt VONKENNEL Stellung zur Therapie der Gonorrhöe mit Sulfonamiden:

Für die Behandlung der Gonorrhöe müssen wir heute die Anwendung der Sulfonamidpräparate als die Methode der Wahl bezeichnen. Es würde den praktischen Tatsachen ebenso sehr widersprechen, wollte man diese Therapie nur für die klinische Behandlung reservieren, wie den theoretischen Vorstellungen ihrer Wirkungsweise, von einem Adjuvans der bisherigen lokalen Behandlung zu sprechen. Die Chemotherapie einer Infektionskrankheit kann für ihr Indikationsgebiet keine „unterstützende Behandlung“ sein; wir sind vielmehr berechtigt, die gleichzeitige Lokalbehandlung als „Adjuvans“ zu betrachten. Die bisherige lokale Spülung mit Silberlösung war eine empirisch bewährte und in geschulten Händen mit Sicherheit zur Heilung führende Desinfektionstherapie, aber ohne spezifische Wirkung und wir können auch nicht die Salvarsanbehandlung der Syphilis bei gleichzeitigen unspezifischen Maßnahmen als ein Adjuvans derselben hinstellen.

Richtlinien für die Praxis können nicht einfach genug sein und wenn sie trotzdem den jeweiligen Stand der theoretischen und klinischen Forschung gerecht werden sollen, wird von Zeit zu Zeit eine Korrektur notwendig sein. Zu Beginn der Sulfonamidaera haben die meisten Autoren geglaubt, daß fast mehr für die akute unkomplizierte wie für die subakute ascendierte Gonorrhöe des Mannes und der Frau eine Vorbehandlung mit Vaccine empfehlenswert, wenn nicht sogar notwendig ist. Heute wissen wir:

Eine Vaccinevorbehandlung ist bei der Sulfonamidtherapie der Gonorrhöe nicht notwendig.

Die Beobachtungen verschiedener Autoren führten zur Diskussion, ob eine gleichzeitige Lokalbehandlung mit Silberlösungen oder einfach mit übermangansaurem Kalium nicht nur zweckmäßig, sondern sogar für die Wirkung der Sulfonamide entscheidend sei:

Eine gleichzeitige Lokalbehandlung ist nicht notwendig, wir müssen aber ihre Beibehaltung mit einer indifferenten Lösung aus ästhetischen und erzieherischen Gründen befürworten. Wir wissen, daß diesem Wunsch heute schon in der Praxis kaum mehr entsprochen wird, aber gerade bei der Einfachheit der heutigen Behandlung müssen wir dem Patienten das Krankheitsbewußtsein mit allen Mitteln erhalten.

Es entsprach absolut einer richtigen und gewissenhaften Forschung, für die Heilungsmöglichkeit der Gonorrhöe mit einem Sulfonamidderivat Indicatoren zu suchen und als solche wurden die Blutsenkungszeit, die Leukocytenzahl, die Linksverschiebung des Blutbildes, die Komplementablenkung auf Gonorrhöe betrachtet: *Es gibt keinen Indicator für die Heilungsaussicht einer Gonorrhöe durch eine Sulfonamidpräparat.*

Umgekehrt läßt sich heute bei vielen Fällen, die der Klinik als Versager oder Rückfälle eingewiesen werden, eine Unterlassungssünde der Praxis feststellen:

Der Hinweis auf körperliche Schonung und das Verbot alkoholischer Getränke muß auch für unsere heutige Chemotherapie des Trippers unbedingt aufrecht erhalten werden.

Bei der Zahl der angebotenen Präparate kann heute in der Praxis die Festlegung auf ein bestimmtes Schwierigkeiten machen. Die wichtigsten Forderungen der Praxis sind: „*optimalste Wirksamkeit, minimalste Schädlichkeit.*“

Nach unseren Erfahrungen lautet heute die Reihenfolge:

1. Cibazol, 2. Albucid, 3. Eubasin, 4. Neouliron.

Die jüngsten klinischen Erfahrungen haben ergeben, daß z. B. mit Cibazol schon mit einer Itägigen Behandlung eine akute unkomplizierte Gonorrhöe ausheilbar ist. Damit wird nur die Beobachtung verschiedener Autoren bestätigt, die schon immer für den ersten bzw. ersten und zweiten Behandlungstag eine besondere Stoßkraft durch eine etwas höhere Dosierung forderten. Wir haben hier von dem Prinzip *der primären Maximalwirkung* gesprochen.

| | 1. Tag | 2. Tag | 3. Tag | 4. Tag |
|---------------------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|
| Dosierung für Cibazol | 3 × 4 | 3 × 3 | 3 × 3 | |
| Dosierung für Albucid | | 7 Tage lang 3 × 3 | 3 × 3 | Tabletten bzw. |
| | 3 × 5 | 3 × 4 | 3 × 3 | 3 × 3 |
| Dosierung für Eubasin | 3 × 3 | 3 × 2 | 3 × 2 | 3 × 2 3 × 2 3 × 2 |
| Dosierung für Neouliron | 4 × 2 | 3 × 2 | 3 × 2 | 3 × 2 3 × 2 |

Die erste Provokation mit Vaccine, Alkohol, LUGOLscher Lösung und lokalen physikalischen Maßnahmen (BOUGIE) 8 Tage nach Beendigung des Stoßes. Zweite Provokation nach weiteren 8 Tagen. Bei Rückfällen Wiederholung der Behandlung. Ein Wechsel des Präparates ist empfehlenswert, aber nicht notwendig. Hier kann zwischen dem ersten und zweiten Stoß eine parenterale Verabreichung von Vaccine oder einem unspezifischen Reizkörper (Aolan, Olobintin) eingeschaltet werden. Absolute Versager sollen ebenso wie Rückfälle nach dem zweiten Stoß einer spezialärztlichen Behandlung zugeführt werden.

Ein besonderes Thema wird nach unseren Erfahrungen die intravenöse Behandlung der weiblichen Gonorrhöe werden und zwar mit dem Methyl- bzw. Äthyl-Thiodiazol. 20 ccm einer 20%igen Konzentration intravenös wurden am besten von diesen Präparaten vertragen und 2×20 ccm an 2 Tagen = 16,0 g führen fast mit absoluter Sicherheit zur Ausheilung, besonders wenn die Verabreichung während der Menstruation möglich ist. Wenn wir hier nur auf die bevölkerungspolitische Bedeutung der ascendierten weiblichen Gonorrhöe hinweisen, ist die Forderung der Sofortbehandlung mit der intravenösen Methode allein schon berechtigt.

4. Die chemotherapeutische Beeinflussung der Streptokokkeninfektion durch Sulfonamide.

Die Wirksamkeit der Sulfonamidverbindungen *in vitro* auf Streptokokken ist noch sehr umstritten. Die Verhältnisse liegen ähnlich wie bei den Gonokokken, während sulfonamidhaltige Azofarbstoffe wenig oder gar nicht wirksam sind, läßt sich für das Sulfanilamid und seine Abkömmlinge eine deutliche Entwicklungshemmung nachweisen. Die Wirksamkeit einer Verbindung *in vitro* ist jedoch ein kaum brauchbarer Maßstab für die chemotherapeutische Wirksamkeit gegenüber einer durch Streptokokken bedingten Allgemeininfektion. DOMAGK untersuchte deshalb die Wirksamkeit der Sulfonamide von Anfang an bei der experimentellen Allgemeininfektion des Tieres. Im Jahre 1935 berichtet DOMAGK über seine Erfolge bei der Streptokokkeninfektion der Maus mit Prontosil bzw. Prontosil s. LEVADITI und VAISMAN bestätigen seine Ergebnisse. TREFOUËL, NITTI und BOVET wiesen im gleichen Jahre nach, daß sich mit Paraaminobenzolsulfonamid dieselben, wenn nicht bessere Erfolge erzielen lassen, wobei das Sulfanilamid eine wesentlich geringere Toxizität besitzt als die Azofarbstoffe Prontosil und Prontosil s. BUTTLE, GRAY und STEVENSON führten ausgedehnte Untersuchungen durch über die Wirkung von Sulfanilamid bei hämolytischen Streptokokken. Sämtliche Autoren stimmen darin überein, daß die Streptokokkeninfektion der Maus mit Paraaminobenzolsulfonamid gut beeinflussbar ist. Zusammenfassende Literaturangaben finden sie in dem Buch von MELLON, GROSS und COOPER, ferner in dem Buch von LONG und BLISS sowie in den Sammelreferaten von E. MERCKs Jahresbericht von 1937/38 und der neu herausgegebenen Zeitschrift „Beiträge zur Arzneimitteltherapie“ und dem Buch „Chemotherapie bakterieller Infektionen“ von DOMAGK und HEGLER. Von den neueren Präparaten besitzen besonders die von DOMAGK geprüften Diseptale sehr gute streptocidische Eigenschaften. Am wirksamsten scheint jedoch das Paraaminobenzolsulfapyridin und das Paraaminobenzolsulfathiazol bzw. -sulfamethylthiazol zu sein. Die Wirksamkeit soll an folgender

von R. MEIER, O. ALEMANN und E. MERZ angegebenen Tabelle demonstriert werden.

Tabelle 9. Streptokokken.

| Dosis g/kg | Zahl der Tiere | Sulfanilamid nach 10 Tagen überlebende Tiere | | Zahl der Tiere | Ciba 3714 nach 10 Tagen überlebende Tiere | | Zahl der Tiere | Sulfanilamido- pyridin nach 10 Tagen überlebende Tiere | |
|---------------|----------------------|--|------|----------------------|---|-----|----------------------|---|-----|
| | | Zahl | % | | Zahl | % | | Zahl | % |
| 0,2 | 32 | 20 | 62,5 | 24 | 24 | 100 | 22 | 21 | 96 |
| 0,1 | 16 | 5 | 31 | 30 | 29 | 97 | 38 | 35 | 92 |
| 0,05 | 16 | 3 | 19 | 32 | 27 | 85 | 24 | 20 | 83 |
| 0,025 | 8 | 1 | 12,5 | 31 | 20 | 64 | 24 | 12 | 50 |
| 0,012 | — | — | — | 8 | 2 | 25 | 8 | 2 | 25 |
| Kontrollen | 31 | 1 | 3,2 | 32 | 1 | 3,2 | 24 | 1 | 4,2 |

Die klinisch therapeutischen Erfahrungen mit Sulfonamiden bei Streptokokkeninfektionen sind zwar außerordentlich zahlreich, aber leider läßt sich die riesige Zahl der veröffentlichten Arbeiten sehr schlecht beurteilen, da die meisten diagnostisch und klinisch-therapeutisch unbrauchbar sind, dazu kommt noch, daß die wenigsten Autoren genau wissen, welches der Präparate sie bei der Therapie in der Hand hatten. Der Unterschied zwischen Prontosil und Prontosil S und Sulfanilamid ist noch immer recht unklar. Wir glauben bestimmt, daß die zur Zeit sich im Handel befindlichen Azofarbstoffe, und um solche handelt es sich beim Prontosil und Prontosil S, seit den Arbeiten von TREFOUÉL, NITTI und BOVET der Vergangenheit angehören. Die im folgenden referierten Erfolge über Streptokokkenerkrankungen des Menschen beziehen sich nur auf Paraaminobenzolsulfonamid und dessen Derivate, Disseptale, Albuclid, Sulfapyridin, Sulfathiazol usw.

Die besten Erfolge mit Sulfonamiden wurden zweifellos beim Erysipel erzielt, aber gerade dieses Krankheitsbild ist der schlechteste Indicator für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Substanz bei der Streptokokkeninfektion, da das Erysipel in den meisten Fällen gutartig verläuft und rasch abheilt. Trotzdem besteht die Forderung von BINGOLD zu Recht, daß ein „Medikament vor seiner Anwendung bei Sepsisfällen auf seine Wirksamkeit beim Erysipel geprüft werden muß, da man bei dieser Erkrankung mit den Augen verfolgen kann, wie die Beeinflussung des Infektionsprozesses vor sich geht. VONKENNEL behandelt an der Hautklinik Kiel das Erysipel etwa nach folgendem Schema:

- Albuclid: 1. Tag 2×30 ccm einer 30%igen Lösung.
 2. Tag 2×20 ccm einer 30%igen Lösung.
 3. Tag per os 3×4 Tabletten zu 0,5
 4. Tag per os 3×3 Tabletten zu 0,5.
 5. Tag per os 3×3 Tabletten zu 0,5.

Dieses Schema ist sicher für leichte Fälle sowohl in der mengenmäßigen wie in der zeitlichen Dosierung als maximal zu betrachten. Er will aber damit sowohl das Prinzip der maximalen Primärwirkung wie das einer Sicherheitskur erfüllen, wofür nicht nur die Lues den Vorzug erhalten sollte. Gerade bei den Erysipelfällen, die durch ihre Verlaufseigentümlichkeit (Wandererysipel) und durch ihre Komplikationen zu einem brauchbaren Maßstab für die Sulfonamidwirkung werden, haben die Erfolge der Chemotherapie des Erysipels die absolute Notwendigkeit und Berechtigung verschafft.

Das Sulfanilamid wird dosiert:

1. Tag 3×3 Tabletten zu 0,5 g,
2. Tag 3×3 Tabletten zu 0,5 g,
3. Tag 3×2 Tabletten zu 0,5 g,
4. Tag 3×2 Tabletten zu 0,5 g,
5. Tag 3×2 Tabletten zu 0,5 g.

Mit Sulfapyridin ist das Prinzip der maximalen Primärwirkung schwerer zu erfüllen, weil z. B. bei einer Anfangstagesdosierung von 3×4 Tabletten fast obligat Übelkeit und Erbrechen auftritt. Man wird sich deshalb an das Sulfanilamidschema halten müssen; andere Autoren geben nur 3×2 Tabletten täglich. Gleiche Dosierung auch für das Sulfathiazol = Cibazol, doch kann hier die Tablettenverabreichung durch eine gleichzeitige intravenöse Gabe von 10 ccm an den ersten Tagen unterstützt werden und noch mehr mit dem Sulfaäthylthiodiazol, das schon wieder in einer Menge von 2×20 ccm an den ersten beiden Tagen vertragen wird.

Diese maximale Primärdosierung hat sich an hunderten von Fällen ausgezeichnet bewährt. Die Temperatur fällt rasch ab, in den meisten Fällen nach dem ersten Tag, und es imponiert immer wieder, wie schnell die schmerzhafte, akut entzündliche Rötung und Schwellung der Haut verschwindet, so daß es bei rechtzeitig begonnener Behandlung niemals zur Lymphangitis und Lymphadenitis kommen kann.

Gute Erfolge sind erzielt worden bei der Angina lacunaris (follicularis), Angina parenchymatosa und Angina Ludovici. Gerade bei diesen Erkrankungen ist die intravenöse Verabreichung sehr zu empfehlen, wobei wir auch hier für eine möglichst hohe Dosierung bei Beginn der Therapie eintreten müssen; Albucid 2×40 ccm am 1., 2×30 ccm am 2. und 2×30 ccm am 3. Tag; Sulfapyridin 2×10 ccm der 30%igen Lösung und Sulfaäthylthiodiazol 2×20 ccm der 20%igen Lösung am 1. und am 2. Tag. Selbstverständlich darf auf die chirurgische Behandlung nicht verzichtet werden. Über die Wirksamkeit der Sulfonamide bei Streptokokkeninfektionen des Ohres und der Nase läßt sich noch nichts Positives aussagen. Vielleicht lassen sich bei einer entsprechend hohen Dosierung bessere Erfolge erzielen, als das mit den Azofarbstoffen Prontosil und Prontosil S bisher der Fall war. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Streptokokkenpneumonie, Streptokokkenperitonitis, -Osteomyelitis usw.

Die Therapie der Sepsis mit Sulfonamiden läßt sich aus den bis jetzt veröffentlichten Mitteilungen am schwierigsten beurteilen. Die Ansichten über Sepsis differieren so weitgehend, daß es unmöglich ist die Erfolge, die z. B. in den Vereinigten Staaten mit Sulfonamiden erzielt wurden mit den in Deutschland erzielten zu vergleichen. Wenn wir den von SCHOTTMÜLLER aufgestellten Begriff der Sepsis zugrundelegen, nach dem eine Sepsis dann vorliegt, „wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, daß durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“, dann läßt sich über den therapeutischen Effekt, der mit Sulfonamiden bei diesem Krankheitsbild erzielt wurde, noch nicht viel Positives aussagen. DOMARUS kommt auf Grund von zahlreichen Beobachtungen bei der Sepsis einschließlich der Viridanssepsis zu dem Ergebnis, daß sich weder durch die Azofarbstoffe Prontosil und Prontosil S noch durch Sulfanilamid

die Prognose der echten Sepsis verbessern läßt, wobei er betont, daß dieses Resultat, nicht wie DOMAGK meint, mit einer veralteten Definition der Sepsis zu erklären ist. SCHULTEN lehnt das Tierexperiment zur Beurteilung eines Sepsisheilmittels ab; er fordert geradezu, daß es verboten werden müßte, die Streptokokkenmausinfektion, die außer dem Erreger nichts mit den menschlichen Verhältnissen gemein hat, als Testobjekt zu Proben septischer Heilmittel zu verwenden. Wir bejahen auf das Entschiedenste die Forderung BINGOLDS, daß in Zukunft nicht von einer Sepsisheilung durch ein Medikament gesprochen werden darf, ohne daß zugleich genau über den Sepsisherd, über die Erregerart und über den vorhergehenden Verlauf berichtet wird. Es müßte gerade bei der Sepsis die Sulfonamidtherapie auf einen einheitlichen Nenner gebracht werden. Mit dem VONKENNELSchen Prinzip der maximalen Primärwirkung und der Sicherheitsstöße müßte es gelingen, bei diesem hoffnungslosen Krankheitsbild bessere Erfolge zu erzielen.

Tabelle 10. Dosierungsschema zur Behandlung der Streptokokkensepsis mit Sulfonamiden.

| | 1. Tag | 2. Tag | 3. Tag | 4. Tag | 5. Tag | 6. Tag | Gesamtmenge |
|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------|--------|----------------------|
| Sulfanilamid | 3 × 3 | 3 × 3 | 3 × 2 | 3 × 2 | 3 × 2 | 3 × 2 | 21,0 g in 6 Tagen |
| Sulfapyridin | 3 × 3 | 3 × 3 | 3 × 2 | 3 × 2 | 3 × 2 | 3 × 2 | 21,0 g in 6 Tagen |
| Albucid | 2 × 30 ccm i.v. 30% | 2 × 20 ccm i.v. 30% | 3 × 4 | 3 × 3 | 3 × 3 | 3 × 2 | 48,0 g in 6 Tagen |
| Sulfathiazol Cibazol | 2 × 10 ccm i.v. 20% | 2 × 10 ccm i.v. 20% | 3 × 3 | 3 × 2 | 3 × 2 | 3 × 2 | 26,5 g in 6 Tagen |
| Sulfamethylthiazol | 3 × 3 | 3 × 3 | | | | | |
| Sulfamethylthiazol | 3 × 4 | 3 × 4 | 3 × 3 | 3 × 3 | 3 × 2 | 3 × 2 | 27,0 g in 6 Tagen |
| Sulfamethylthiazol | 2 × 40 ccm i.v. 20% | 2 × 40 ccm i.v. 20% | 2 × 30 ccm i.v. 20% | 2 × 30 ccm i.v. 20% | — | — | 56,0 g in 4 Tagen |
| Sulfaäthylthiazol | 2 × 20 ccm i.v. 20% | 2 × 20 ccm i.v. 20% | 3 × 4 | 3 × 3 | 3 × 3 | 3 × 2 | 34,0 g in 6 Tagen |

Wir haben versucht, in der Angabe der Dosierung zwischen Wirkung und Verträglichkeit der einzelnen Verbindungen zu interpolieren, so daß z. B. beim Sulfapyridin die empfohlene Behandlung dem Minimum der Wirkungs-dosis und dem Maximum der Verträglichkeit entspricht.

Die Stöße müßten nach 7tägiger Pause mindestens 1—2mal wiederholt werden. Das Mehrkurensystem ist in Sepsisfällen zweifellos noch viel notwendiger als etwa bei der Gonorrhöe.

Eine wertvolle Unterstützung stellen die Sulfonamide bei chirurgischen Eingriffen mit erhöhter Infektionsgefahr dar. Aber gerade in solchen Fällen müßte durch eine entsprechende Dosierung dafür gesorgt werden, daß im Augenblick der Operation und den der Operation folgenden 48 Stunden wirksame Mengen Sulfanilamid, Sulfapyridin bzw. Sulfathiazol im Blut vorhanden sind. Der therapeutische Nihilist wird so ein Vorgehen natürlich ablehnen, trotzdem müßte gerade er bei der relativ geringen Toxizität der Sulfanilamide gegenüber sämtlichen bisher angetretenen Präparaten einschließlich der Azofarbstoffe

durch einwandfrei durchgeführte Untersuchungen den Beweis für die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit der neuen Verbindungsgruppe erbringen.

Die lokale Anwendung der Sulfonamide bei sekundär mit Streptokokken infizierten Wunden hat ausgezeichnete Erfolge zu verzeichnen. An der Hautklinik Kiel wird mit einer 10%igen Albucid- bzw. Sulfaäthylthiodiazolvaseline gearbeitet mit dem Erfolg, daß sämtliche durch Sekundärinfektion denkbaren Komplikationen bei Hautkrankheiten in 1—2 Tagen behoben sind. Bei einer systematischen Anwendung der Sulfonamide bei sekundärinfizierten Wunden in der Chirurgie wären sicher manche Komplikationen zu verhüten. Wir verweisen besonders auf die Wichtigkeit der lokalen Anwendung der Sulfonamide bei Schußwunden. Da heute für uns die Wirksamkeit der Sulfonamide bei bestimmten Infektionen Tatsache ist, läßt sich meiner Ansicht nach daraus mit der gleichen Überzeugung ihre prophylaktische Anwendung vertreten, besonders für chirurgische oder gynäkologische Eingriffe, wenn ein entsprechender Infekt als Komplikation droht.

5. Die chemotherapeutische Beeinflussung der Meningitis epidemica.

Die akute epidemische Meningitis, die durch den *Diplococcus intercellularis* (WEICHELBAUM) verursacht wird, wird durch Sulfonamide gut beeinflußt. Die ersten Erfolge wurden mit Sulfanilamid, Septazin und den Diseptalen erzielt (BUTTLE, GRAY und STEVENSON). DOMAGK zeigte, daß bei der experimentellen Meningokokkeninfektion das Uliron C dem Prontosil album überlegen ist. Von 20 Tieren, die mit Meningokokken infiziert waren, überlebten 4 (20%), bei der Behandlung mit Prontosil album überlebten 12 (60%), mit Uliron konnte eine Heilungsquote von 85% erreicht werden. CAMERER hatte bei der Verwendung von Sulfanilamid (Prontalbin) bei Kindern eine Mortalität von 32%, also kein besonders imponierender therapeutischer Effekt, wenn man berücksichtigt, daß die Mortalität bei dieser Krankheit zwischen 30 und 50% liegt. HAGER, SCHITTENHELM und FRÖHLICH berichten über gute Erfolge bei der epidemischen Meningitis mit Albucid. FRÖLICH hatte bei 23 Patienten, die er mit Albucid und Serum behandelte, eine Mortalität von 30%, während bei der reinen Serumbehandlung sie 52% betrug. Albucid wurde in diesen Fällen in Stößen von 3×2 Tabletten täglich 7 Tage lange verabreicht. KIRCHNER hatte bei einer kombinierten Albucid-Serumbehandlung bei 52 Fällen eine Mortalität von 10%, darunter 22 Kleinkinder, von denen nur 3 starben. Das folgende Behandlungsschema wurde angewandt: 3×2 Tabletten per os täglich und 2×5 ccm der 20%igen Lösung intravenös bzw. intramuskulär über 7 Tage. Am 2. Tag der Behandlung wurden 2 ccm Albucid mit 10%iger physiologischer Kochsalzlösung intralumbal injiziert, nachdem vorher eine entsprechende Menge Liquor abgelassen wurde. Die insgesamt verabreichte Menge erreicht bei dieser intralumbal, intravenös und per os verabreichten Menge 53,0 g. SCHITTENHELM berichtet über einen Fall von Meningokokkensepsis, den er mit Albucid zur Abheilung bringen konnte.

Die von WURM zusammengestellte Literatur über die Anwendung von Sulfapyridin bei der epidemischen Meningitis zeigt eindeutig, daß dieses Präparat einen günstigen Einfluß auf den Ablauf der Krankheit hat. CAMERER behandelte 59 Kinder, die an Meningitis epidemica erkrankt waren mit Eubasin und hatte

nur noch eine Sterblichkeit von 6,9% bzw. von 10,9%, wenn er die in den ersten 30 Stunden ad exitum gekommenen mitberücksichtigt. Er betont ausdrücklich, daß damit die therapeutischen Erfolge wesentlich günstiger sind als die, die früher mit Uliron, Albucid und Prontalbin erreicht wurden. Das Eubasin wurde in Mengen von 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht täglich verabreicht. Die Dauer der Medikation variierte je nach dem Erfolg zwischen 8 und 28 Tagen. CAMERER weist auf die Möglichkeit hin, daß die ausgezeichneten Ergebnisse mit Sulfapyridin vielleicht durch einen Wandel des *Genius epidemicus* sehr begünstigt wurden. HOPPE kommt auf Grund ihrer Erfahrungen an 54 Patienten zu dem Ergebnis, daß dem Albucid der Vorzug zu geben ist, da bei gleicher Wirksamkeit die Verträglichkeit dieses Präparates wesentlich besser ist. WOKUREK berichtet über 17 Fälle, die mit einem Sulfapyridin (Dolmina) behandelt wurden, das durch Acylierung der am Benzolkern paraständigen Aminogruppe mit Bernsteinsäure entgiftet war. Das Präparat wurde in Dosen von 1—2 Ampullen und $4-6 \times \frac{1}{2}$ Tablette täglich verabreicht. Leider fehlen Angaben über den Prozentgehalt der Ampullen und die Grammzahl der Tabletten. Von den 17 Fällen konnten 15 geheilt werden. Wir halten die Acylierung des Sulfapyridins mit Bernsteinsäure nicht für zweckmäßig, da dadurch die Wirksamkeit des Präparates nur vermindert wird nach dem allgemeinen Prinzip, daß die Substitution der Paraaminogruppe des Benzolkernes durch eine Carboxylgruppe die Wirksamkeit des so substituierten Sulfonamides stark herabsetzt, wie das in der Relation Sulfanilamid und Acetylsulfanilamid klar zum Ausdruck kommt; außerdem kommt es im Organismus zur Abspaltung der Bernsteinsäuregruppierung und so zur Regenerierung der Ausgangssubstanz. Da die Entacylierung nicht quantitativ erfolgt, sind entsprechend höhere Dosen notwendig, um denselben therapeutischen Effekt zu erreichen.

Das Sulfamidothiazol wurde von PULVER an einer großen Zahl von Meningokokken epidemica-Fällen geprüft. PULVER kommt zu dem sehr bemerkenswerten Ergebnis, daß die Mortalität bei der Meningitis epidemica, die mit der Serumbehandlung nach seinen Erfahrungen seit 10 Jahren 50% betrug, in dem Jahr, in dem er mit der Sulfathiazoltherapie begann auf 6,9% sank. Die insgesamt verabreichten Mengen des Medikamentes schwanken bei hoher Dosierung zwischen 22 und 34 g; mit Mengen von 12—20 g innerhalb 4 Tagen wurde die niedrigste, noch therapeutisch gut wirksame Dosis erreicht. Erwachsene erhielten 2—3mal innerhalb 24 Stunden 10—12 bzw. 8 g. Kindern wurde 0,1—0,15 pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht. Die Gesamtzahl der behandelten Fälle betrug 29, von denen 27 geheilt wurden und 2 starben. Die Erfolge mit Sulfathiazol sind um so beachtenswerter, da das Präparat bei einer wesentlich geringeren Toxizität dem Sulfapyridin in seiner Wirksamkeit gleichwertig ist. Mit Methylthiazol erreichte BODA FERENC Erfolge bei epidemischer Meningitis.

SÄKER und DOMACK weisen darauf hin, daß der Wert der einzelnen Sulfonamide bei der Therapie der menschlichen Meningitis epidemica wesentlich von dem Eindringungsvermögen in den Liquor abhängt. Diese Behauptung dürfte nach den Arbeiten von VONKENNEL nicht ganz richtig sein. VONKENNEL hat durch seine zahlreichen Untersuchungen eindeutig festgestellt, daß bei entzündeten Gehirnhäuten die Permeabilitätsverhältnisse vollständig in dem Sinne verändert sind, daß sie praktisch für jede im Serum gelöste Substanz durchlässig sind, also auch für sämtliche Sulfonamide. Ferner macht VONKENNEL

darauf aufmerksam, daß die Wirksamkeit eines Medikamentes bei entzündeten Meningen gar nichts mit der Permeabilität in den Liquor zu tun hat, wie das am besten bei der Lues cerebri zum Ausdruck kommt, wo ja die Krankheit mit Salvarsan zur Abheilung gebracht wird, ohne daß während der Medikation die geringste Spur von Arsen im Liquor nachzuweisen ist. Entscheidend ist einzig und allein die Wirkung eines Sulfonamides auf die Meningokokken und sein Blutspiegel in den Meningealgefäßen und in dieser Beziehung ist das Sulfapyridin, Sulfathiazol und Sulfamethylthiazol dem Sulfanilamid und den Diseptalen überlegen, wie das ja an den klinischen Befunden von CAMERER eindeutig zum Ausdruck kommt. Abgesehen davon, daß die Therapie mit einem Medikament, von dem Neuritiden als Nebenerscheinungen bekannt sind, nicht besonders zweckmäßig ist bei einer Krankheit, die selbst Neuritiden als Komplikation in ihrem Verlauf aufzuweisen hat.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Therapie der Meningitis epidemica mit Albucid, Sulfapyridin, Sulfathiazol bzw. Sulfamethylthiazol zur Zeit die Therapie der Wahl darstellt, ist es doch mit diesen Präparaten gelungen, die Mortalität von 50—70% auf 5—10% zu senken. Aber gerade bei der epidemischen Meningitis ist es noch verfrüht, ein endgültiges Urteil zu fällen, bevor sich nicht die Wirksamkeit der neuen Therapie an hunderten von Fällen bestätigt hat. DOMARUS weist darauf hin, daß der Meningitis epidemica ein besonders eigenartiger und unberechenbarer Verlauf eigen ist und daß nach den statistischen Erhebungen von LÖFFLER 30 Jahre notwendig waren, um den zweifelhaften Wert der Serumbehandlung darzulegen. Wir müssen für dieses Kapitel der intravenösen Behandlung den Vorzug geben.

6. Die chemotherapeutische Behandlung der Staphylokokkeninfektion.

Sulfanilamid und die Diseptale weisen nach DOMAGK einen gewissen therapeutischen Effekt bei der Staphylokokkeninfektion der Kaninchen und Mäuse auf. Von 48 mit Staphylokokken intraperitoneal infizierten und mit Uliron behandelten Mäusen blieben 38—79% am Leben, während von 12 unbehandelten Kontrollen nur 1 am Leben blieb. Die Behandlung der Staphylokokkeninfektion des Menschen mit Sulfanilamid und Uliron hat bis jetzt keine besonderen Erfolge aufzuweisen. WURM referiert über 3 Fälle von Staphylokokkensepsis, die mit Sulfapyridin geheilt wurden, darunter ein Fall, der auf Uliron nicht ansprach. Nach den Ergebnissen englischer Autoren scheint Sulfapyridin auch im Tierexperiment auf Staphylokokken wirksamer zu sein als Sulfanilamid. O. GSELL berichtet über zwei Staphylokokkensepsisfälle mit positiven Blutkulturen, die mit Sulfathiazol ohne Erfolg behandelt wurden. Das Sulfamethylthiazol scheint nach HERREL sowohl *in vitro* als auch *in vivo* wesentlich besser zu sein. Er behandelte 4 Patienten, die mit *Staphylococcus aureus* infiziert waren mit gutem Erfolg. Die Dosierung betrug 2×8 g innerhalb der ersten 8 Stunden, anschließend wurde 1 g alle 4 Stunden gegeben. HERREL hält auf Grund dieser Beobachtungen Sulfamethylthiazol für ein sehr wirksames Mittel der Staphylokokkeninfektion, das außerdem gegenüber dem Sulfapyridin den Vorteil einer viel geringeren Toxizität aufzuweisen hat. VONKENNEL berichtet über einen Fall von Staphylokokkensepsis mit schweren Hauterscheinungen und positiven

Blutkulturen, den er mit Sulfaäthylthiodiazol zur Abheilung brachte. Die Patientin erhielt beim ersten Stoß täglich 2×50 ccm einer 20%igen Lösung = 20 g über 4 Tage, also insgesamt 80 g während des ersten Stoßes. Schon nach dem ersten Stoß war der Blutbefund steril. Nach 2 Tagen wurde der Stoß wiederholt, wobei die Patientin ebenfalls wieder 80 g erhielt. Diese Dosierung dürfte wohl kaum bei irgendeinem anderen Sulfonamid möglich sein. Die Patientin steht bereits seit 8 Monaten unter klinischer Kontrolle und soll über 1 Jahr kontrolliert werden, um den sicheren Beweis der Heilung zu erbringen. Die Behandlung der Staphylokokkeninfektion steht also noch am Anfang; es dürfte jedoch bei aller Vorsicht in der Beurteilung der bisher erzielten Erfolge bei entsprechender Dosierung doch möglich sein, auch die Staphylokokkeninfektion chemotherapeutisch zu beeinflussen. Ob das auch bei der Osteomyelitis, wo besonders ungünstige Voraussetzungen für die Chemotherapie vorliegen, der Fall sein wird, kann nur von den Chirurgen an einem entsprechend großen Material entschieden werden, doch möchten wir hier auf das Problem der gleichzeitigen Hyperämisierung hinweisen, das unserer Ansicht nach besonders auch für die Chemotherapie des Zahn- und Kieferchirurgen notwendig ist.

7. Die chemotherapeutischen Erfolge bei Pneumokokkenerkrankungen mit Sulfonamiden.

Die Pneumokokken, die sich serologisch in verschiedene Typen I, II, III und IV bzw. X aufteilen lassen, waren bis in die jüngste Zeit chemotherapeutisch nicht zu beeinflussen. DOMAGK berichtet zwar im Jahre 1935, daß der sulfanilamidhaltige Azofarbstoff Prontosil S eine geringe Wirkung im Tierexperiment auf die Pneumokokkentypen I, II und III aufzuweisen habe, aber klinisch konnten mit diesem Präparat bei der Pneumonie keine Erfolge erzielt werden. Diese Situation änderte sich mit einem Schlage, als 1938 WITBY auf die chemotherapeutischen Eigenschaften des Paraaminobenzolsulfonamidopyridin (M. und B. 693, DAGÉAN usw.) hinwies. Im Tierexperiment lassen sich sämtliche Pneumokokkentypen beeinflussen. DOMAGK bestätigt in seinen Untersuchungen die Wirkung des Sulfapyridins auf die Pneumokokkentypen I—III bzw. X, wies aber gleichzeitig darauf hin, daß dem Disseptal B und C eine gleichwertige Wirkung zukommt. Klinisch hat sich bis jetzt nur das Sulfapyridin durchzusetzen vermocht. WURM hat die wichtigsten Arbeiten der Weltliteratur über die Behandlung der Pneumonie mit Sulfapyridin zusammengestellt. Die folgende Tabelle ist aus der Arbeit von WURM entnommen.

Die Dosierung beträgt im Durchschnitt 15—25 g innerhalb 6—7 Tage. HEGLER beginnt mit 2 g und gibt in den folgenden Tagen 4×2 Tabletten à 0,5 g, so daß innerhalb 5—6 Tagen 15—20 g verabreicht werden. Eine $33\frac{1}{3}\%$ ige Lösung läßt sich angeblich in Dosen zu 3 ccm schmerzlos intramuskulär injizieren. Wir mußten leider immer wieder feststellen, daß die intramuskuläre Injektion nicht schmerzlos ist und oft zu Nekrosen führt. Intravenös können 10 ccm der 30%igen Lösung gegeben werden. Die Erfolge der Pneumoniebehandlung mit Sulfapyridin sind selbst bei kritischster Beurteilung nicht mehr zu leugnen, ist doch die Mortalität dieser Erkrankungen, die zwischen 20 und 30% lag, auf rund 4% gesenkt worden. Nach HEGLER ist Eubasin (Sulfapyridin) das Mittel der Wahl für die Behandlung der lobären Pneumonie.

Tabelle II. Ergebnisse bei der Pneumoniebehandlung.

| Autoren | Mit Sulfapyridin behandelte Fälle | | | Nicht mit Sulfapyridin behandelte Fälle | | |
|--|-----------------------------------|------------|-----|---|------------|------|
| | Gesamtzahl | Ge-storben | % | Gesamtzahl | Ge-storben | % |
| EVANS und GAISFORD | 100 | 8 | 8 | 100 | 27 | 27 |
| GAISFORD | etwa 700 | — | 8 | 335 | — | 23,6 |
| PEPPER, FLIPPIN, SCHWARTZ und LOCKWOOD | 400 | 28 | 7 | — | — | — |
| AGRANAT, DREOSTI, ORDMANN I | 27 | 2 | 7,4 | 27 | 6 | 22,2 |
| IIa | 156 | 1 | 0,6 | 157 | 5 | 3,2 |
| IIb | 71 | 6 | 8,5 | 86 | 16 | 18,6 |
| GRAHAM, WARNER, DAUPHINEE und DICKSON | 50 | 3 | 6 | mit Serum 50 | 6 | 12 |
| | | | | ohne Serum 30 | 7 | 23 |
| SMITH und NEEDLES | 70 | 6 | 8,5 | 678 | — | 37 |
| ANDERSON und DOWDESWELL . . | 50 | 1 | 2 | 50 | 8 | 16 |
| MEAKINS und HANSON | 30 | 1 | 3 | — | — | — |
| HEGLER | 90 | 4 | 4,4 | 243 | 72 | 30 |
| RIEHM | 36 | 4 | 11 | — | — | — |
| LÖFFLER, HEGGLIN und MAIER . . | 34 | 3 | 9 | — | — | — |
| RÖMCKE und VOIGT | 342 | — | 5,8 | — | — | — |

Inzwischen ist das von amerikanischen und schwedischen Autoren zum ersten Mal beschriebene Sulfathiazol auf seine Wirkung bei Pneumokokken geprüft worden. Die Schweizer Autoren R. MEIER, O. ALLEMANN und E. MERZ fanden bei einem tierexperimentellen Vergleich von Sulfanilamid, Sulfathiazol und Sulfanilamidopyridin folgendes Ergebnis: Von 24 mit Sulfanilamid behandelten Mäusen überlebten 9, wobei pro Kilogramm Körpergewicht 100 mg verabreicht wurden. Bei der gleichen Dosierung überlebten von 32 mit Sulfapyridin behandelten 29 und von 32 mit Sulfathiazol behandelten 30. Danach kommt diesem Präparat eine gleichwertige Wirkung auf Pneumokokken zu. GSELL prüfte das Sulfathiazol an einem Material von 60 Patienten. Das Präparat wurde in Form eines 3—4 tägigen Stoßes verabreicht. Die Dosierung lehnt sich eng an die von EVANS und GAISFORD für das Sulfapyridin an. Einer Initialdosis von 2 g folgt alle 4 Stunden die Einnahme von 2 Tabletten, so daß am 1. Tag eine Gesamtdosis von 7,0 g erreicht wird. Am 2. und 3. Tage werden je 6 g verabreicht. Je nach Verlauf wird vom 3. Tage mit dem raschen Abfall der Dosierung begonnen, 3×2 , 2×2 , 2×1 bzw., wenn Komplikationen auftreten wird noch ein 4. Tag mit 6 g eingeschoben. Kinder erhalten je nach dem Alter 0,125—0,5 g alle 4 Stunden. Von den 60 Probanden kamen 1 ad exitum und 5 sprachen schlecht auf die Sulfathiazolbehandlung an. Das Versagen der Therapie bei diesen Fällen wird in Analogie zu der von MACLEAN und MACLEOD schon beim Sulfapyridin festgestellten Sulfapyridinresistenz gewisser Pneumokokkenstämme durch sulfathiazolamidresistente Pneumokokkenstämme gedeutet.

Über Sulfamethylthiazol liegen noch wenig veröffentlichte Beobachtungen vor.

Von den Sulfathiodiazolen ist besonders das Sulfaäthyl- und das Sulfa-diäthylmethylthiodiazol auf Pneumokokken wirksam, wie FELDT im Tierexperiment feststellen konnte. Das Präparat wird zur Zeit klinisch geprüft.

Eine ausgezeichnete Wirkung kommt dem Diaminodiphenylsulfon und seinen Derivaten bei Pneumonie zu. Bei dieser Verbindungsgruppe stehen jedoch die Cyanosen, die durch die Präparate verursacht werden, so im Vordergrund, daß eine breitere klinische Anwendung unmöglich erscheint.

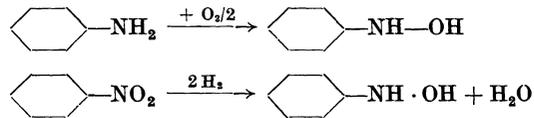
Der beste Indicator für die Chemotherapie der Pneumokokkeninfektion ist die Pneumokokkenmeningitis, da sie zu 100% tödlich verläuft, aber gerade bei dieser Erkrankung lassen die Erfolge noch sehr viel zu wünschen übrig. WURM hat die bisher mit Sulfapyridin erreichten Heilungen zusammengestellt. Die Zahl ist jedoch so gering, daß sie eine Beurteilung nicht zuläßt. HEGLER weist darauf hin, daß es gerade für diese Erkrankung wünschenswert wäre, ein intravenös in hohen Dosen applizierbares Präparat zu haben. Wir möchten auf die Thiodiazole, besonders das Äthylthiodiazol und Diäthylmethylthiodiazol verweisen, von dem wir bei Erwachsenen 30—40 ccm der 20%igen Lösung, also 6—8 g pro Injektion verabreichen, ohne daß wir besondere Nebenerscheinungen feststellen konnten. Die beiden Präparate sind jedoch klinisch noch nicht geprüft, so daß sich über ihre Wirksamkeit nichts aussagen läßt. Bezüglich der echten Pneumokokkensepsis gilt das, was wir bei der Sepsis schon festgestellt haben; nämlich, daß wir bis heute nicht von einer erfolgreichen Therapie sprechen können.

8. Der Wirkungsmechanismus der Sulfonamide bei verschiedenen Kokkeninfektionen.

Die theoretische Deutung der Wirkungsweise der Sulfonamide setzt voraus, daß man die sulfonamidhaltigen Azofarbstoffe streng unterscheidet von den eigentlichen Sulfonamiden. Die sulfanilamidhaltigen Azofarbstoffe Prontosil und Prontosil solubile sind in vitro vollkommen unwirksam; die im Tierexperiment beobachtete Wirksamkeit kommt dadurch zustande, daß sie im Organismus reaktiv aufgespalten werden in Paraaminobenzolsulfonamid und einen unwirksamen Restkörper.

Der Begründer der modernen Chemotherapie EHRlich war von der direkten Einwirkung der Chemotherapeutica, also der Parasitotropie der wirksamen Verbindungen überzeugt. Aber auch EHRlich dachte schon daran, daß der Phagozytose und der durch die abgetöteten Erreger ausgelösten Antikörperbildung mit eine wichtige Rolle im Heilungsprozeß zukommt. Die modernen Theorien, die sich mit der direkten Einwirkung der Chemotherapeutica beschäftigen, unterscheiden sich nicht wesentlich von der EHRlich'schen Auffassung. Man hat den Wirkungsmechanismus lediglich aufgeteilt in Teilvorgänge derart, daß man heute annimmt, daß das Chemotherapeuticum nach der Resorption vom Organismus erst umgewandelt wird in die auf den Erreger wirksamen Verbindungen (eine Annahme, die EHRlich für das Atoxyl und Salvarsan ebenfalls schon vertreten hat). Nach der Schädigung des Erregers durch diese intermediär gebildete Substanz, deren Konstitution bei keinem der bis jetzt zur Anwendung gekommenen Chemotherapeutica bekannt ist, kommt es dann zur Phagozytose und damit zum endgültigen Abschluß des Heilungsprozesses. DOMAGK nimmt an, daß es bei der Einwirkung der Sulfonamide auf die Kokken nicht zu einer Abtötung, sondern nur zu einer partiellen Schädigung und einer Hemmung ihrer Entwicklung kommt. Die so partiell geschädigten Kokken sind

dann der Phagocytose zugänglich. Nach dieser Vorstellung ist also der Heilungsprozeß erstens abhängig von der Wirksamkeit des Sulfonamids und zweitens von der Abwehr des erkrankten Organismus, also der jeweils vorhandenen Aktivität des reticuloendothelialen Apparates bzw. aktiven Mesenchyms. Über die Frage, ob die Sulfonamide als solche wirksam sind oder ob sie im Organismus erst in eine aktive Form umgewandelt werden, ist viel geschrieben, aber bisher nichts exakt bewiesen worden. Die Reaktionsfähigkeit der am Benzolkern paraständigen Aminogruppe, die in all ihren Phasen von den organischen Chemikern seit Jahrzehnten untersucht ist, macht es sehr leicht, Vorstellungen über die Art der im Organismus aus den Sulfonamiden entstehenden wirksamen Verbindungen zu gewinnen. Es ist seit langem bekannt, daß aromatische Nitrokörper im Organismus reduziert werden zu Hydroxylaminen, etwa Nitrobenzol zu Phenylhydroxylamin und daß die Amine der aromatischen Reihe von der Zelle oxydiert werden können zu eben denselben Hydroxylaminverbindungen, z. B.



Dieser Reaktionsmechanismus wurde von MAYER, SCHÄFER, ROSENTHAL auf die Sulfonamide übertragen, wobei die Autoren annahmen, daß es sich bei dem kokkenschädigenden Agens um ein solch partielles Oxydationsprodukt handeln könnte. Diese Oxydationsprodukte spielen zweifellos, wie wir später noch darlegen werden, eine Rolle bei der Methämoglobinbildung, ob sie aber für die Wirkung der Sulfonamide von Bedeutung sind, ist bisher nicht bewiesen. HEUBNER weist darauf hin, daß die Tatsache, daß Paranitrosulfonamide ebenfalls wirksam sind, mit der Theorie der partiellen Oxydationsprodukte im Einklang stünde, da ja die Nitrokörper im Organismus reduziert werden und so zwangsläufig die wirksamen Zwischenstufen mit einer Hydroxylamin- bzw. Nitroso-gruppierung durchlaufen werden. Nun werden aber Nitrokörper im Organismus auch bis zur Aminogruppe reduziert, so daß also die Wirksamkeit der Nitrokörper auch mit der Theorie der Wirksamkeit der unveränderten Sulfonamide in Einklang zu bringen ist. Wir haben uns immer wieder davon überzeugen können, daß z. B. Paranitrobenzolsulfonamid zu einem großen Teil als Paraaminobenzolsulfonamid im Urin erscheint.

Da das Phenylhydroxylamin ein starkes Katalasegift ist, war es naheliegend, die aus den Sulfonamiden intermediär entstehenden Produkte mit Hydroxylamin-gruppierung auf ihre katalasehemmende Wirkung zu untersuchen, MAIN, SHINN und MELLON fanden für das Sulfanilamid, besonders, wenn die Verbindung mit ultraviolettem Licht bestrahlt wurde, eine ausgeprägte Hemmung der Katalase. Die durch diese Katalasehemmung auftretende Peroxydanreicherung wurde nun für die Schädigung der Erreger verantwortlich gemacht (LOCKE, MAIN und MELLON).

So schön diese Theorien, besser Hypothesen auch sind, so glauben wir, besteht bis jetzt noch keine dringende Notwendigkeit für die Annahme einer im Organismus aus den Sulfonamiden erst entstehenden wirksamen Verbindung. Vieles spricht für eine direkte Wirksamkeit, wenigstens was die Gonokokken betrifft. Wenn man ins Feld führt, daß Azosulfonamide, Nitrosulfonamide usw.

wirksam sind, so ist dazu zu sagen, daß man die Wirksamkeit mehr vom quantitativen Standpunkt aus analysieren muß. Mit Prontosil S und Sulfanilamid bzw. Nitrosulfanilamid lassen sich keine 90% der an Gonorrhöe erkrankten Patienten mit einer Dosierung von 15 g in 3 Tagen zur Abheilung bringen. Im Kulturversuch sind diese Verbindungen so gut wie gar nicht wirksam. Es ist also wohl zweckmäßig, wenn man die paraständige Aminogruppe auch für die Thesen über die Wirksamkeit der Sulfonamide so läßt, wie sie ist. Wir kennen heute Sulfonamide, z. B. das Methyl- bzw. Äthylsulfathiodiazol, die in einer Dosierung von 20 g täglich keinerlei Cyanose verursachen, also vermutlich auch keine partiellen Oxydationsprodukte bilden und trotzdem sowohl im Kulturversuch als auch beim Menschen ausgezeichnet wirksam sind. Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Sulfonamide ist also noch recht wenig geklärt. In diesem Zusammenhang ist eine wichtige Entdeckung von STAMP, MACINTOSH und WHITBY sehr bemerkenswert, nach der sich die Wirkung der Sulfonamide quantitativ aufheben läßt durch Paraaminobenzoesäure bzw. durch Extrakte aus hämolytischen Streptokokken und Pneumokokken. Wir haben diese Versuche bei Gonokokken nachgeprüft und gefunden, daß man im Kulturversuch tatsächlich die Wirksamkeit sämtlicher bisher als wirksam erkannten Sulfonamide aufheben kann (KIMMIG). Wie die Autoren zeigten, gelten diese Verhältnisse auch in vivo. Es gelang ihnen auch im Tierexperiment Pneumokokken durch Verabreichung von Paraaminobenzoesäure sulfonamidresistent zu machen. Wie sich diese Befunde mit der Theorie der partiellen Oxydationsprodukte in Einklang bringen lassen, ist ungeklärt, denn sowohl das Sulfanilamid als auch die Paraaminobenzoesäure besitzen eine Aminogruppe, die der Organismus partiell zu einer entsprechenden Hydroxylamingruppierung aufoxydieren kann. Vielleicht läßt sich mit diesen Beobachtungen ein Befund von DOMAGK deuten. DOMAGK teilt mit, daß der Streptokokkenstamm W bei starker Keimaussaat bisweilen überhaupt keine Beeinflussung im Plattenversuch zeigte, bei Kulturverdünnungen 1:4000 wurde jedoch das Wachstum durch Diseptale vollständig gehemmt. Vielleicht befindet sich in der Zellsubstanz des Streptokokkenstammes W ähnlich wie dies MACINTOSH, WHITBY und STAMP für Streptokokken und Pneumokokken gezeigt haben, ein Antisulfonamidfaktor, der bei starker Keimaussaat eine solche Konzentration erreicht, daß die Wirkung der Diseptale aufgehoben wird.

EHRlich nahm an, daß die Chemotherapeutica die von den abgetöteten Erregern ausgelöste Antikörperbildung stimulierend beeinflussen würden. EDWARDS, KIRCHER und THOMPSON haben sich mit diesem Problem beschäftigt und die Wirkung von Sulfapyridin auf die Immunität nach einer Pneumokokkeninfektion untersucht. Sie stellten fest, daß Patienten, die von einer Pneumokokkeninfektion mit Sulfapyridin geheilt worden waren, die gleiche typenspezifische Immunität besitzen wie man sie mit abgetöteten Pneumokokken erzielen kann. Das Sulfapyridin hatte keinen Einfluß auf die Antikörperbildung. LARSON hatte bei Mäusen und Kaninchen ähnliche Resultate.

Zusammenfassend möchten wir sagen, daß der entscheidende Faktor der Wirksamkeit der Sulfonamide der direkten Einwirkung auf den Erreger zukommt. Die dann einsetzende Phagocytose ist ein Geschehen, dem eine viel allgemeinere Bedeutung zukommt und eigentlich mit Chemotherapie nichts zu tun hat; denn ob die alveolären Phagocyten Kohlenstaub oder durch Sulfon-

amide unschädlich gemachte Kokken zu verdauen und abzutransportieren haben, ist immer der gleiche Vorgang. Wenn man es in der Klinik erlebt hat, wie hunderte von Gonorrhöefällen nach einer intravenösen Behandlung mit Albucid oder Sulfathiodiazol innerhalb 1—2 Tagen negativ wurden, dann ist man gezwungen, für die direkte Wirkung einzutreten.

9. Die durch Sulfonamide verursachten Nebenerscheinungen.

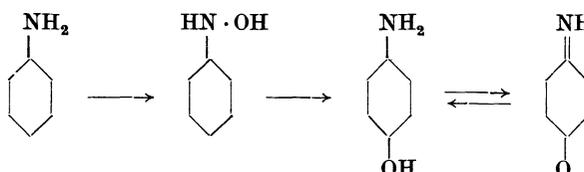
Die Toxizität der Sulfonamide ist im Vergleich mit anderen Chemotherapeutica gering. Bei richtiger Dosierung lassen sich die meisten Nebenerscheinungen vermeiden. Die Toxizität dieser Gruppe ist zweifellos übertrieben worden, wenn man in den ersten Jahren der Salvarsanaera die gleichen strengen Maßstäbe angelegt hätte, dann hätte sich vermutlich das Salvarsan nie durchsetzen können. Hat doch EHRlich allen Ernstes den Methylalkohol als Lösungsmittel für Salvarsan empfohlen. Trotzdem sind die Sulfonamide keine ganz harmlosen Arzneimittel, was besonders für sehr hohe Dosen gilt.

Störungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen sind schon bei den ersten Präparaten dieser Gruppe, Sulfanilamid und den Diseptalen beschrieben worden. Am häufigsten wurden diese sehr unangenehmen Nebenerscheinungen beim Sulfapyridin beobachtet, das bei der geringsten Überdosierung Erbrechen und Übelkeit verursacht. Wir haben z. B. 5 Patienten über 2 Tage Sulfapyridin einnehmen lassen, wobei wir am 1. Tag 3×5 und am 2. Tag 3×4 Tabletten verabreichten. Vier von den Patientinnen konnten schon am ersten Tag die dritte Tablettenportion wegen Dauererbrechen nicht mehr einnehmen. Bei einer von den 5 Patientinnen konnte die Kur über 3 Tage fortgesetzt werden. Diese Dosierung ist beim Albucid, den Thiazolen und Sulfathiazolen ohne jede Übelkeit durchführbar. Die Nebenerscheinungen ändern sich nicht, wenn man Sulfapyridin intravenös gibt. Nach 10 ccm der 30%igen Lösung kann man bei den meisten Patienten Übelkeit bzw. Erbrechen beobachten. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Ursachen für diese Störungen auf einer Einwirkung des Präparates auf das Zentralnervensystem beruhen, wenn man nicht, was äußerst unwahrscheinlich ist, eine spezifische Organotropie auf den Magen-Darmtractus annehmen will.

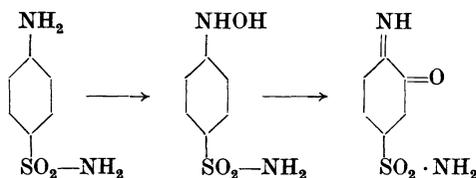
Die Blutfarbstoffveränderungen, die durch Sulfonamide verursacht werden können, bestehen in der Bildung von Met- und Sulfhämoglobin. Die Veränderungen traten nach außen in Form von Cyanosen in Erscheinung. Die Methämoglobinämie nach Paraaminobenzolsulfonamid wurde von BENSLEY, PATON, EATON, COLEBROOK, MARSHALL, POSNER, WENDEL, OTTENBERG, SWARTZ und FELLNER beschrieben. Die Cyanosen sind jedoch nicht nur beim Sulfanilamid, sondern so ziemlich für all seine Abkömmlinge beobachtet worden. Für die Diaminodiphenylsulfone, Diaminodiphenylsulfoxyde sind die Cyanosen geradezu obligatorisch. Bei den Thiodiazolen wurde bisher keine Cyanose beobachtet, was VONKENNEL und KIMMIG mit den Redoxeeigenschaften des Thiodiazolringes erklären. Über den Reaktionsmechanismus, der zur Bildung von Met- bzw. Sulfhämoglobin führt, herrscht bis jetzt keine Einigkeit. Statt der Sulfhämoglobinämie spricht man nach JUNG besser von einer Blutfarbstoffveränderung durch Verdohämochromogen. Das Sulfhämoglobin ist also eines der schwefelfreien Verdohämochromogene. Wir haben schon bei der Erklärung der Wirkungs-

weise der Sulfonamide darauf hingewiesen, daß mit der Möglichkeit einer Bildung von Phenylhydroxylamingruppierung durch partielle Oxydation der am Benzolkern paraständigen Aminogruppe zu rechnen ist. Es ist jedoch nicht ohne weiteres möglich, wie ZIERZ betont, den Reaktionsmechanismus, den HEUBNER für die Methämoglobinbildung durch Anilin angibt, auf die Sulfonamide zu übertragen, denn bei sämtlichen Sulfonamiden ist die Parastellung des Benzolkernes durch Sulfon bzw. Sulfonamidgruppe besetzt.

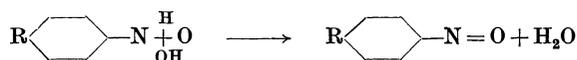
Die NÖLTINGSche Regel sagt aus, daß für die Einführung von Hydroxylgruppen um den Benzolkern die Parastellung bevorzugt ist; die Hydroxylierung in Orthostellung erfolgt erst in zweiter Linie. Nach NEUBAUER hat diese Regel auch Gültigkeit für den Organismus, denn nach Verabreichung von Acetanilid konnte immer eine positive Indophenolreaktion nachgewiesen werden. Durch diese Tatsache wird das HEUBNERSche Schema ohne weiteres bewiesen.



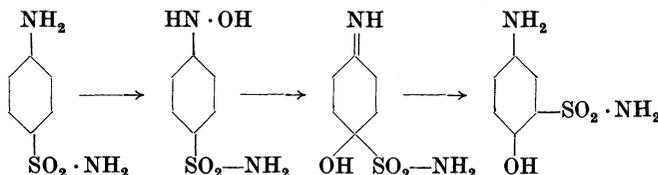
RIMINGTON überträgt dieses Reaktionsschema auf die Sulfonamide und nimmt an, daß es zur Ausbildung von Orthochinoniminsystemen kommt, die dann sekundär an der Umwandlung des Hämoglobins in Methämoglobin beteiligt sind. Auf das Sulfanilamid übertragen, könnte man diesen Vorgang etwa wie folgt formulieren:



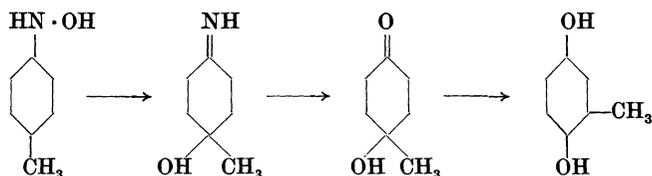
ZIERZ gibt der Phenylhydroxylamingruppierung $R\text{---}N^H\text{OH}$ zur Erklärung der Sulfonamidcyanosen den Vorzug. Eine Möglichkeit, mit der man rechnen muß, besonders im Hinblick auf die Beziehungen zwischen Phenylhydroxylamin und Nitrosobenzol.



Die Deutung der Methämoglobinämie nach der Paraiminoninthetheorie ist noch auf einem anderen Weg möglich. Man könnte annehmen, daß es bei den Sulfonamiden zur Bildung von Parachinoniminen kommt, die dann eine Umlagerung zu orthosubstituierten Paraaminophenolen durchlaufen. Diese Hypothese soll in folgenden Formelbildern zum Ausdruck gebracht werden.



Die in der Orthostellung durch Sulfo- bzw. Sulfonamidgruppen substituierten Aminophenole würden dann reversibel in Parachinonimine übergehen können. Die Reaktion hätte ihr Analogon in der von BAMBERGER entdeckten Umlagerung von Paratoluolhydrochinon unter dem Einfluß von heißer Schwefelsäure.



Die Reaktion verläuft zweifellos über die Chinoniminstufe. Das Chinonimin wird unter dem Einfluß der Schwefelsäure in das Chinon übergeführt. Man hat die BAMBERGSche Reaktion auch für die Erklärung der Bildung Homogentisin-säure in ähnlicher Weise herangezogen. Es ließen sich nach diesem Reaktionsschema die Unterschiede, die zwischen den einzelnen Sulfonamiden und Sulf-anilamiden hauptsächlich der Sulfonamide bezüglich der Methämoglobinbildung bestehen, besser deuten. Aber darauf soll hier nicht näher eingegangen werden.

Wie HAUSCHILDt gezeigt hat, lassen sich die durch Sulfonamide bedingten Methämoglobincyanosen vollständig beherrschen mit den Phenothiazin-farbstoffen Metylenblau und Thionin. WENDEL, ZIERZ u. a. berichten über das fast schlagartige Verschwinden der Methämoglobincyanosen nach der intra-venösen Verabreichung von Metylenblau. Die Methämoglobinbildung ist also für die Klinik kein Problem mehr. Selbstverständlich ist trotzdem ein Sulfonamid, das keine Cyanose verursacht, bei gleicher chemotherapeutischer Wirksamkeit anderen Verbindungen vorzuziehen. Dies gilt besonders für die Pneumonie, wo es infolge der Erkrankung zu einem Sauerstoffmangel kommt. Der Nachweis des Methämoglobins erfolgt spektroskopisch bzw. nach der Methode von VAN SLYKE (HARTMANN, PERLEY und BARNET, ZIERZ).

Wesentlich ungünstiger ist die Situation, wenn es zur Bildung von dem besonders durch JUNG untersuchten Verdohämochromogen kommt. Hier handelt es sich um eine irreparable Schädigung des Blutfarbstoffes. Über die Konstitution der Verdohämochromogene (fälschlich Sulfhämoglobine) ist bisher nichts sicheres bekannt. An dieser Stelle muß noch auf die von MOESCHLIN bei der Sulfapyridin-therapie aufgefundene Innenkörperanämie verwiesen werden. MOESCHLIN sieht in der Bildung dieser Innenkörperchen (nach HEUBNER HEINZsche Körperchen) einen direkten Beweis für die Bildung von Methämoglobin, da sie in größerer Zahl immer nur bei Auftreten von Methämoglobin beobachtet werden können. DÖRING hat an der Hautklinik Kiel die Innenkörperchen nur nach sehr schweren Cyanosen, die durch Derivate des Diaminodiphenylsulfons entstanden waren, beobachten können. HEUBNER weist darauf hin, daß die Methämoglobinbildung ein reversibler Vorgang ist, der nicht als Ursache für die Anämie und Innenkörperchenbildung angesehen werden kann. Die Oxydationsvorgänge, die zur Bildung von Methämoglobin führen, können jedoch weitergehen in den Blutfarbstoff und seine Träger irreversibel verändern. Die Bildung von HEINZschen Körperchen (Innenkörperchen, Blaukörperchen) führt HEUBNER auf solche tiefgehenden, den Globinanteil des Hämoglobins angreifenden Oxydationsvorgänge zurück.

Wie bei allen Medikamenten, so kommt es auch bei den Sulfonamiden zuweilen zu Agranulocytosen. Es dürfte ja wohl kaum ein Arzneimittel geben, bei dem nicht einmal eine Abnahme der granulierten Leukocyten beobachtet wurde. Das Problem der Agranulocytose nach Sulfonamiden ist sehr ernst zu nehmen, da in der Literatur schon einige Todesfälle beschrieben sind, die als Ursache Agranulocytose nach Sulfonamidtherapie hatten. Besonders unter dem Einfluß der Diseptale und des Sulfanilamids sowie des Sulfapyridins scheint es zur Ausbildung von Agranulocytose zu kommen. WURM hat die Literatur für diese von Sulfapyridin verursachten Agranulocytosen mit und ohne tödlichen Ausgang zusammengestellt. Wenn das Einsetzen der Agranulocytose durch eine laufende Kontrolle des Blutbildes rechtzeitig erkannt wird, dann läßt sie sich in den meisten Fällen durch Bluttransfusion und Verabreichung von Leberpräparaten beherrschen. Die Schädigung der Erythrocyten durch Sulfonamide manifestiert sich gelegentlich in Form eines hämolytischen Ikterus. MOESCHLIN faßt die nach der Sulfapyridintherapie auftretenden Anämien als hämolytische Anämien auf.

Leberschäden nach Verabreichung von Sulfonamiden sind sehr wenig beschrieben worden und die angeblich beobachteten ließen sich bei kritischer Beurteilung auch anders erklären. SCHMIDT hat durch systematische Untersuchungen im Tierexperiment und beim Menschen eindeutig bewiesen, daß sich die Leber gegenüber Sulfonamiden sehr indifferent verhält.

Weit häufiger dagegen sind Nierenschädigungen all Art, von der Hämaturie mit Schmerzen in der Regio renalis bis zur echten Nephritis und Urämie. Solche Nierenschädigungen sind bis jetzt bei fast sämtlichen Sulfonamiden beobachtet worden. Ganz besonders scheinen das Sulfapyridin und die Diseptale zu solchen Komplikationen zu führen. Auch für das Thiazol hat GSELL schon eine Urämie beschrieben. Die Ursache dieser Nierenschädigung ist das Auskrystallisieren der sehr schlecht harnfähigen Acetylverbindungen der Sulfonamide. Die Sulfonamide werden im Organismus acetyliert, diese ausgezeichnet krystallisierenden Verbindungen krystallisieren in der Niere, Ureter usw. aus und bilden so Acetylsulfonamidsteine. GROSS, COOPER und LEVIS zeigten, daß bei Ratten nach Verfütterung von Sulfapyridin es zur Ausbildung solcher Acetylsulfonamid-sedimente kommt. WURM weist darauf hin, daß die Sulfonamidsteine, wenn sie nicht zufällig Kalkeinlagerungen haben, für Röntgenstrahlen durchlässig sind, also keine Schatten im Röntgenbild erkennen lassen.

Hautschäden wurden in Form von scarlatiniformen, morbiliformen, urticariellen, papulösen, vesiculösen Exanthenen (Erythemen) fast für alle Sulfonamide beschrieben. Allerdings scheinen Sulfanilamid und die Diseptale etwas häufiger zu solchen Schädigungen zu führen. Die Behandlung dieser Arzneiexantheme erfolgt entsprechend der Form der Eruptionen, vor allem ist das verabreichte Sulfonamid sofort abzusetzen. VONKENNEL empfiehlt zur Vermeidung und Behandlung dieser Exantheme Verabreichung von Traubenzucker.

Die Medikation von Sulfonamiden scheint nach EPSTEIN, NEWMAN in manchen Fällen zur Photosensibilisierung der Haut zu führen; weshalb die Bestrahlung mit ultraviolettem Licht während der Sulfonamidkur nach Möglichkeit zu vermeiden ist.

Die Sulfonamide, und das gilt besonders für das Sulfanilamid und die Diseptale sowie das Sulfapyridin führen bisweilen zu Störungen des Zentralnerven-

systems, die sich in Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen äußern. Die schwersten Schädigungen, die durch Sulfonamide bedingt sein können, sind die Neuritiden, weil gerade diese Schäden therapeutisch schwer zu beeinflussen sind. In erster Linie sind hier die Diseptale zu nennen, weil bisher bei dieser Gruppe am häufigsten schwere Neuritiden beobachtet wurden. Es sind bisher in der Weltliteratur 40 Fälle von Diseptalneuritis beschrieben worden. Die Neuritiden treten bevorzugt am Nervus peroneus auf. Nach WONDRA handelt es sich unter 35 Fällen von Diseptalneuritiden 31mal um Schäden des Nervus peroneus, wobei in 20 von den 31 Probanden der Nervus tibialis mitbeschädigt war. Gelegentlich kommt es auch mal zu einer Schädigung des Nervus medianus (TIETZE).

ENGELHARDT und BIRKENMAIER konnten durch Verfütterung von Diseptal A, B und C bei Tauben, die gleichzeitig in einer Drehtrommel einer vermehrten Muskulararbeit unterzogen wurden, in 100% Lähmungserscheinungen erzeugen. ENGELHARDT betont ausdrücklich, daß die verabreichten Mengen so klein waren, daß die Lähmungen nicht als Ausdruck einer toxischen Schädigung gedeutet werden können. ENGELHARDT und HÜLLSTRUNG konnten das Auftreten der Lähmungserscheinungen unter den gleichen Versuchsbedingungen bei gleichzeitiger Verfütterung von Vitamin B₁ verhindern. Es wurde versucht, die Neuritiden nach Diseptalen mit einem latenten B₁-Mangel, der zu einer Steigerung der Brenztraubensäure im Nervengewebe führt, in Zusammenhang zu bringen. VONKENNEL weist darauf hin, daß man bei einer kohlehydratreichen Kost an einen solchen latenten B₁-Mangel denken könnte. Damit steht im Einklang, daß bei Völkern, deren Ernährung sehr kohlehydratarm ist, nach Diseptalen Neuritiden besonders häufig sind. Weshalb gerade die Diseptale diese Nebenerscheinungen verursachen, ist vollkommen ungeklärt. Es ist aber wahrscheinlich, daß die besondere chemische Konstitution dieser Körperklasse dafür verantwortlich zu machen ist.

Über eine bisher bei Sulfonamiden noch nicht beobachtete Komplikation berichtet GARVIN. Die Verabreichung von Sulfamethylthiazol führte bei einer Patientin zu einer peripheren Neuropathie, an die sich eine toxische Psychose mit Konvulsionen anschloß, bei welcher die Patientin starb.

Die Schädigung der Spermien bzw. der Spermiogenese wurde von MADERNA, JAUBERT und MUTZ angegeben. Von anderen Autoren konnten diese Befunde nicht bestätigt werden. GREULICH, SALTNER, BARBELLION, HECKEL usw. konnten bei Menschen nie eine Schädigung der Spermiogenese beobachten. LEVADITI, HARTNESS, NITTI und BOVET kamen auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen zu demselben Ergebnis.

Literatur.

- ALEXANDER, FORBES u. HOLLOMANN: Die Verwendung von Sulfanilyl-Sulfanilamid (Disulfon) bei der Behandlung von sulfonamidresistenter Gonorrhöe des Mannes. *Amer. J. Syph.* **24**, 234 (1940).
- ANWYL-DAVIES: Sulphanilamide in the treatment of gonococcal infections. *Brit. med. J.* **1937 II**, 553.
- ARETZ, H.: Die ambulante Behandlung des Trippers mit Albuclid zur Injektion. *Med. Klin.* **1940 I**, 620.
- Chemotherapie der Gonorrhöe mit Albuclid in der Praxis. *Med. Klin.* **1940 I**, 8.
- BARBELLION: Sulfamides et spermatogénèse. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1938**, 957.

- BARBELLION et GARIBALDI: Gonocoque et chimiothéapie. Traitement superabortif. Presse méd. 1938 I, 960.
- BARNEWITZ, H. J.: Frühbehandlung der männlichen Gonorrhöe mit Uliron. Med. Welt 1939 II, 1021.
- BARNEY and MANNING: Die Behandlung mit Sulfanilamid in 1625 Fällen von männlicher Gonorrhöe. Amer. J. med. Assoc. 112, Nr 8 (1939).
- BATCHELOR, LEES, MURRELL and BRAINE: 2-sulphanilyl-aminopyridine (M. u. B. 693) in treatment of gonorrhoea. Brit. med. J. 1938 II, 1142.
- BAUER, H.: Behandlungserfolge der Gonorrhöe mit Albucid. Dermat. Wschr. 1939 I, 649.
- BELCHER: Die Behandlung der Gonorrhöe mit M. u. B. 693. J. roy. nav. med. Serv. 25, 249 (1939).
- BELTRAMINI, A.: La para-aminofenilsulfamide nella terapia delle affezioni veneree. Giorn. ital. Dermat. 79, 493 (1938).
- BENSLEY and ROSS: Methemoglobinemia due to Sulphanilamide therapy. Canad. med. Assoc. J. 37, 62 (1939).
- BERNHARD, KARL: Über die Herkunft der Essigsäure bei den Acetylierungen in vivo. I. Die Acetylierung von Sulfanilamid und p-Aminobenzoesäure bei gleichzeitigen Gaben von Deuteroessigsäure. Hoppe-Seylers Z. 267, 91 (1940).
- BERNHARDT: Zur Chemotherapie der Gonorrhöe mit Uliron: Dermat. Wschr. 1938 I, 861.
- BETTMAN u. SPIER: Die Sulfanilamidkonzentration in menschlicher Galle. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 41, 463 (1939).
- BINGOLD, K.: Septische Erkrankungen. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1937.
- BLOCK, S.: Erfahrungen mit der Ulironbehandlung. Dermat. Wschr. 1939 I, 915.
- BOBORY, BÉLA: Der Wert des Ronins vom militärärztlichen Standpunkt. Honvedorvos 12, 8 (1940).
- BODA, FERENC: Ultraseptyl alkamazása meningitis pneumococcianál és cerebrospinalis epidemicánál. Budapesti Orv. Ujsag. 38, 17 (1940).
- BOGAEV, LITT and DAVIS: Sulfanilamide in the treatment of acute gonorrhoea in the male. J. of Urol. 41, 75 (1939).
- BOMZE, FUERSTNER u. FALLS: Verwendung eines Sulfanilamidderivats bei der Gonorrhöebehandlung schwangerer und nichtschwangerer Frauen. Amer. J. Obstetr. 38, 73 (1939).
- BOWIE, ANDERSON, DEWSON and MACKAY: Treatment of gonorrhoea by M. u. B. 693. Brit. med. J. 1939 I, 711.
- BRUNS, WILHELM: Erfolgreiche Bekämpfung der Gonorrhöe in der Klinik und in der ambulanten Praxis. Med. Welt 1939 I, 883.
- BUTTLE, GRAY and STEVENSON: Protection of mice against streptococcal and other infections by p-aminobenzene-sulphonamide and related substances. Lancet 1936 I, 1286.
- CAMERER, J. W.: Zur Behandlung der Meningitis epidemica mit Prontosilum album und Eubasin. Dtsch. med. Wschr. 1939 I, 1568.
- Die Behandlung der Meningitis epidemica mit Eubasinum. Dtsch. med. Wschr. 1940 II, 955, 958.
- CHARPY u. BIZOT: Eindrücke von der Behandlung des Trippers mit 693. Bull. Soc. franç. Dermat. 1939, 455.
- CLARKE u. BEAMISH: Behandlung der Gonorrhöe und des weichen Schankers mit Sulfonamid in Ägypten. J. Army med. Corps 73, 96 (1939).
- COCHET-BALMEY: Beitrag zur Behandlung des Trippers mit Dagénan. Bull. Soc. franç. Dermat. 1939, 472.
- COKKINIS and McÉLLIGOTT: Sulphanilamide in gonorrhoea, an analysis of 633 cases. Lancet 1938 II, 355.
- COLAS, M. J.: Vingt-cinq cas d'urétrites masculines traitées par le 693. Bull. Soc. franç. Dermat. 1939, 464.
- COLEBROOK u. PURDIE: Behandlung von 106 Fällen von Kindbettfieber mit Sulfanilamid. Lancet 1937 II, 1237.
- COUMEL: Présentation de deux statistiques concernant le traitement de la blennorragie par les corps 693: l'a (para-aminophényl-sulfamide) pyridine. Bull. Soc. Méd. mil. franç. 33, 78 (1939).
- PERRIN, COULEME et PIQUET: Concours Med. 1938, 3214.

- CREAM, T. J.: Prontosil in der Behandlung der Gonorrhöe. *Lancet* 1937 II, 895.
- O'CROWLEY, J. and SUTTON: Sulfanilyl-sulfanilamide in the treatment of gonorrhoea in the male. *J. of Urol.* 41, 41 (1939).
- CUILLERET: Besonders schnelle Heilung der akuten männlichen Gonorrhöe mit dem Präparat 146 per os. *Bull. Soc. franç. Dermat.* 1939, 1377.
- DECOUX, J.: Essai de traitement de l'urethrite gonococcique aigue masculine par le para-amino-phényl-sulfonamide (P.A.P.S.) injectable à concentration forte (25%) resultats après 1200 injections. *Brux. méd.* 1939, No 13.
- DEES and COLSTON: The use of sulphanilamide in gonococcic infections. *Amer. J. med. Assoc.* 108, 1855 (1937).
- DOCZY, G.: Erfahrungen bei männlichen Gonorrhöekranken mit der Roninbehandlung (Sulfanilylaminopyridin). *Dermatologica* 81, 310 (1940).
- DÖLLKEN: Ausscheidung von Ulliron durch den Urin. *Dermat. Wschr.* 1938 I, 209.
- Beitrag zum Wirkungs- und Ausscheidungsmechanismus der Disseptale. *Dermat. Wschr.* 1939 I, 866.
- DOHRN u. DIETRICH: Albuclid ein neues Sulfanilsäurederivat. *Münch. med. Wschr.* 1938II, 2017.
- DOMAGK: Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. *Dtsch. med. Wschr.* 1935 I, 250.
- Chemotherapie der Streptokokkeninfektionen. *Klin. Wschr.* 1936 II, 1585.
- Der derzeitige Stand der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. *Z. klin. Med.* 136, 167 (1938).
- u. HEGLER: Chemotherapie bakterieller Infektionen, zugleich Beiträge zur Arzneimitteltherapie, Bd. I, S. 1, 14, 33, 36, 38, 51. 1940.
- DOMARUS: Die Chemotherapie infektiöser Krankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* 1940 I, 197.
- DOUKAN, G.: Resultats et accidents de 55 traitements par les dérivés organosoufrés. *Bull. Soc. franç. Dermat.* 1938, 352.
- DRACOUOLIDÉS, N. N.: Die Chemotherapie mit Sulfamidopyridin bei der Gonorrhöe (erste Beobachtungen in Griechenland). *Bull. Soc. franç. Dermat.* 1939, 1383.
- DRESSEL u. KOTHE: Zit. in HÖRLEIN: Zur Chemotherapie der durch Protozoen und Bakterien bedingten Infektionskrankheiten. *Medizin und Chemie*, Bd. 3, S. 4. 1936.
- DUREL, P.: Untersuchungen über die Chemotherapie der Gonorrhöe mit Hilfe von verschiedenen neuen Medikamenten. *Bull. Soc. franç. Dermat.* 1937, 1850.
- Action dans le blennorrhagie du 1162 F (Para-aminophényl-sulfamide). *Presse méd.* 1938 I, 21.
- Behandlungsversuche der Gonorrhöe ohne lokale Maßnahmen mit einem neuen Chemotherapeuticum (α' x (p-amino-phenyl-sulfamido-)pyridin (693). *Bull. Soc. franç. Dermat.* 1938, 960.
- Zit. in M. PALAZZOLI u. NITTI: Traitement de la Blennorrhagie par le Sulfamide, une Sulfone et leurs Dérivés. Paris: Masson & Cie 1939.
- DUREL, HALPAN, DUBOST u. ALLINNE: Über die Passage des Pyridins (693) durch Blut, Liquor, andere Säfte und Urin. *Presse méd.* 1939, 920.
- EDWARDS, KIRCHER jr. u. THOMPSON: Die Wirkung von Sulfapyridin auf die Immunität nach einer Pneumokokkeninfektion. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 42, 539 (1939).
- EISENBERG: Zit. in HÖRLEIN: Zur Chemotherapie der durch Protozoen und Bakterien bedingten Infektionskrankheiten. *Medizin und Chemie*, Bd. 3. 1936.
- ENGELHARDT u. BIRKENMAYER: Lähmungserscheinungen bei Tauben nach Verabreichung sulfonamidhaltiger Verbindungen und zusätzlicher Muskelarbeit. *Klin. Wschr.* 1938 II, 1325.
- EVANS, G. M. u. W. F. GAISFORD: Die Behandlung der Pneumonie mit 2-(-p-Aminobenzolsulfonamid)-pyridin. *Lancet* 1938 I, 14.
- FALK: Mit Sulfanilamid behandelte Gonorrhöefälle an den dermato-venerologischen Abteilungen des St. Görän-Krankenhauses Stockholm (nur stationäre Patienten). Eine vorläufige Zusammenstellung. *Forh. nord. dermat. For. (dän.)* 1939, 433.
- FAVRE, M. et G. CHANIAL: Traitement de la blennorrhagie par le p-amino-phényl-sulfamide. Statistique de la clinique dermato-vénérologique universitaire. *Bull. Soc. franç. Dermat.* 1938, 719.
- FELKE, H.: Die Chemotherapie der Gonorrhöe. *Dtsch. med. Wschr.* 1937 II, 1393.
- Über den Wirkungsmechanismus der antibakteriellen Chemotherapie bei der Gonorrhöe. *Arch. f. Dermat.* 178, 152 (1938).

- FERNET, DUREL et PELLERAT: Traitement de la blennorrhagie chez la femme par la chimiothérapie interne. *Rev. franç. Dermat.* **14**, 122 (1938).
- RATNER u. ALLINNE: Behandlung der Gonorrhöe durch Soludagénan. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1939**, 1473.
- FERRABOUC, HENRION et GOULÉNE: La paraamino-phényl-sulfonamid dans quarante-quatre cas de blennorrhagie. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **54**, 39 (1938).
- FERRARI, A. V.: La terapia dell'infezione gonococcia con un nuovo derivato sulfamidico. *Il Dermosifiligr.* **14**, 249 (1939).
- FICKLING, PINCUS u. BOYD-COOPER: M. u. B. im Speichel. *Lancet* **1939 II**, 1310.
- FIÈRE, M. A.: Appréciation du traitement en chentéle de la blennorrhagie par les médicaments sulfamidés (1162 F. 693). *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1939**, 467.
- FISCHER, H.: Bemerkungen zur Ulirontherapie der Gonorrhöe. *Dermat. Wschr.* **1938 I**, 205.
- FOSBINDER and WALTER: Sulfanilamido derivatives of heterocyclic amines. *Amer. chem. Soc.* **61**, 2032 (1939).
- FOURNEAU, TRÉOUEL, NITTI u. BOVET: Chemotherapie der Pneumokokkeninfektion durch das Di-(p-acetylaminophenyl)-sulfon (1399 F). *C. r. Acad. Sci. Paris* **205**, 299 (1937).
- FRANKE u. BIRCH-HIRSCHFELD: Zur Ulironresorption und -ausscheidung. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 204.
- FRISK, A. R.: Sulfathiazolbehandlung bei Pneumonie. *Nordisk Med.* **1940**, 1483.
- FRÖHLICH: Die Behandlung der epidemischen Meningitis mit Albuclid. *Münch. med. Wschr.* **1939 II**, 1555.
- FUHS u. VOLAVSEK: Ergänzende Bemerkungen zur Chemotherapie der Gonorrhöe. *Dermat. Wschr.* **1938 I**, 1057.
- GARVIN: Periphere Neuropathie und toxische Psychosen mit Konvulsionen nach Sulfamethylthiazol. *Amer. J. med. Sci.* **200**, 362 (1940).
- GATÉ et CUILLERET: A propos du traitement de la blennorrhagie par les para-amino-phényl-sulfamide et ses dérivés. Resultats obtenus dans le service de dermatosyphiligraphie de l'antiquaille de septembre 1937 à février 1938. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1938**, 726.
- — et BONDET: A propos du traitement de la blennorrhagie par l' amino-phényl-sulfamide. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1938**, 201.
- — PELLERAT u. PEISSEL: Resultate der durch 7 Monate geübten Behandlung akuter Gonorrhöe-Erkrankungen mit (p-amino-phényl-sulfamino)-pyridin. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1939**, 433.
- GAUSS: Lokale oder allgemeine Behandlung der weiblichen Gonorrhöe. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1709.
- Zur Ulironbehandlung der weiblichen Gonorrhöe. *Zbl. Gynäk.* **1938 II**, 2795.
- GELMO, P.: Über Sulfamide der p-Amidobenzolsulfonsäure. *J. prakt. Chem.* **77**, 369 (1908).
- GENNER, V.: Erfahrungen über die Behandlung der Gonorrhöe mit Uliron. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1938**, 453.
- GENNERICH, W. u. K. GENNERICH: Uliron bei der Gonorrhöebehandlung. *Dermat. Wschr.* **1938 I**, 541.
- GIRARD, ARDORNO u. JAUBERT: Mitteilung über 50 mit dem Präparat 693, unter Ausschluß jeder Lokalthherapie behandelten männlichen Gonorrhöefälle. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1939**, 461.
- DUREL et GALLIX: Action du p-amino-phényl-sulfamide donné par voie exclusivement buccale dans la blennorrhagie masculine et féminine. *Bull. méd.* **1937**, 651.
- GOFFREDI, L.: Das Paraaminophenylsulfamid in der Behandlung der männlichen gonorrhöischen Infektion und ihren Komplikationen. *Atti Soc. ital. Dermat.* **1**, 475 (1938).
- GOISSEDET, DESPOIS, GAILLIOT et MAYER: De l'action du radical sulfamide SO_2NH_2 sur l'infection streptococcique expérimentale de la souris. *C. r. Soc. Biol. Paris* **121**, 1082 (1936).
- GONZÁLEZ u. MUMUZURI: Gonorrhöe und Uliron. Erreichte Erfolge und Schwankungen des Blutbildes im Verlauf der Behandlung. *Actas dermo-sifiligr. (span.)* **30**, 19 (1938).
- GOYERT, KL.: Erfahrungen bei der Gonorrhöebehandlung. *Dermat. Wschr.* **1939 II**, 561.
- Chemotherapeutische Erfahrungen bei der Gonorrhöebehandlung. *Dermat. Wschr.* **1939 I**, 561.
- MCGREGOR-ROBERTSON: Sulphanilamide in the treatment of gonorrhoea: With special reference to a review of one hundred early acute cases. *Glasgow med. J.* **130**, 1 (1938).
- Acute gonorrhoea treated with M. u. B. 693. *Lancet* **1938 II**, 1463.

- GREULICH, G.: Sulfonamide und Spermiogenese. Arch. f. Dermat. **179**, 151 (1939).
- GROLLET, L.: Chemotherapie der Gonorrhöe. Rev. franç. Dermat. **14**, 119 (1938).
- Zur Behandlung gonorrhöischer Erkrankungen mit Paraaminophenylsulfamiden. Rev. Path. comp. et Hyg. gén. **38**, 61 (1938).
- GROSS, COOPER u. LEWIS: Abscheidung aus dem Harn nach Verabreichung von Sulfapyridin. Prop. Soc. exper. Biol. a. Med. **40**, 448 (1939).
- GRÜTZ, O.: Neue Grundlegung für die Gonorrhöebehandlung. Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1201.
- GSELL, O.: Chemotherapie akuter Infektionskrankheiten. Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 342.
- GÜNTHER, JOHS.: Erfahrungen mit Albucid in der Sprechstundenbehandlung der Gonorrhöe. Wien. med. Wschr. **1939 II**.
- GUILLAUD-VALLÉE et BOUGOUN: La sulfamido thérapie anti-gonococcique (technique et précautions à prendre). Bull. méd. **1938**, 49.
- HÄMEL u. LINK: Untersuchungen über Aufnahme und Wirkung des Disseptal C. Dermat. Wschr. **1939 I**, 537.
- HAGER: Klinische Erfahrungen mit Albucid. Münch. med. Wschr. **1939 II**, 1040.
- O'HANLON, O. J.: The treatment of gonorrhoea with Sulphanilamid. J. Army med. Corps **70**, 183 (1938).
- HANSHELL, H. M.: Clinical observations in the treatment of gonorrhoea in the male with sulphanilamid. Brit. J. vener. Dis. **14**, 18 (1938).
- HARKNESS: Zit. in DOMAGK: Beiträge zur Arzneimitteltherapie, Bd. 1. Lancet **1938 II**, 1490.
- HARTMANN: Ein Beitrag zur Chemotherapie der Kokkeninfektionen. Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 337.
- HARTUNG, Jo.: Uliron und Lokalbehandlung der Gonorrhöe. Münch. med. Wschr. **1938 II**, 1899.
- u. H. BRAUNE: Über Albucidbehandlung der Gonorrhöe. Dermat. Wschr. **1939 I**, 831.
- HAU, A. K.: Albucid in der Behandlung innerer Krankheiten. Fortschr. Ther. **1939**, 583.
- HAUSCHILDT: Zur Rückbildung des Methämoglobins durch Methylenblau und Thionin. Klin. Wschr. **1939 II**, 1580.
- HECKEL u. ROSSI: Die Wirkung des Sulfanilamids auf die Spermatogenese des Mannes. Amer. J. med. Sci. **1938**, 347 (1939).
- HEGLER: Zunahme der lobären Lungenentzündungen und deren Behandlung mit Eubasinum. Med. Welt **1939 I**, 731.
- In Chemotherapie bakterieller Infektionen. Beiträge zur Arzneimitteltherapie, Bd. 1, S. 154, 166. 1940.
- Behandlung der akuten lobären Pneumonie mit Eubasinum. Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 281.
- HERNANDEZ: Unsere persönliche Erfahrung mit der neuen Chemotherapie der Gonorrhöe. Actas dermo-sifiliogr. **30**, 438 (1939).
- HERREL, W. E.: The clinical use of Sulfamethylthiazol in infections caused by staphylococcus aureus: Preliminary report. Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **14**, 753 (1939).
- HESTERMANN, W.: Klinisch experimenteller Beitrag zur Chemotherapie der Gonorrhöe. Inaug.-Diss. Kiel 1940.
- HEUBNER: Zur Theorie der Chemotherapie durch Sulfonamide. Dtsch. med. Wschr. **1940 II**, 953.
- Methämoglobin, Innenkörper der Erythrocyten und Anämie. Klin. Wschr. **1941 I**, 137.
- HIGHMAN jr.: The excretion of sulfanilamide in perspiration. J. Labor. a. clin. Med. **23**, 790 (1938).
- HÖRLEIN: Zur Chemotherapie der durch Protozoen und Bakterien bedingten Infektionskrankheiten. Medizin und Chemie, Bd. 3, S. 7. 1936.
- HOHMANN, W. J.: Control of sulphanilamide therapy. Brit. med. J. **1938 I**, 923.
- HOPPE, Th.: Zur Behandlung der Meningitis epidemica im Kindesalter mit peroralen Protosilgaben. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 1194.
- Zur Behandlung der kindlichen Meningitis epidemica mit Eubasinum und Albucid. Dtsch. med. Wschr. **1941 I**, 39.
- HORVATH, K.: Ultraseptyl in der Krankenhausbehandlung der Gonorrhöe und in Komplikationen derselben. Börgyógy Szemle (ung.) **18**, 1 (1940).
- HÜBSCHMANN, K.: Ein Beitrag zur Chemotherapie der Gonorrhöe. Česká Dermat. **18**, 12 (1938).

- HÜBSCHMANN, K.: Die Chemotherapie der Gonorrhöe mit besonderer Berücksichtigung des Diacetyldiaminodiphenylsulfons. *Česká Dermat.* **18**, 67 (1938).
- HÜLLSTRUNG, H.: Über die Resorption des Ulirons in den verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Kanals im Tierversuch. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1515.
- MCINTOSH u. WHITBY: Über den Wirkungsmechanismus der Heilmittel der Sulfonamidgruppe. *Lancet* **1939 I**, 431.
- JACOB, FR.: Zur peroralen Therapie der Gonorrhöe mit Uliron. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 786.
- JÄGER, G.: Unsere Erfahrungen in der Behandlung der Gonorrhöe mit Albucid. *Zbl. Gynäk.* **1940 II**, 1722.
- JAMBON u. LACASSAGNE: Die Behandlung der männlichen Gonorrhöe mit Dagénan. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1939**, 447.
- — et BOUGET: Deux mois de traitement chimiothérapique de la blenorragie au dispensaire du bureau d'hygiène de Lyon. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1938**, 735.
- JAUBERT u. MOTZ: Zit. in DOMAGK: Beiträge zur Arzneimitteltherapie, Bd. 1. *Presse méd.* **46**, 237 (1938).
- JOBST, P.: Der Wert des Sabamid in der Gonorrhöebehandlung. *Orv. Hetil. (ung.)* **1938**, 1163.
- JOFF, L.: Die Behandlung der akuten gonorrhöischen Urethritis bei Männern mit weißem Streptocid. *Vestn. Venerol. i. Dermat. (russ.)* **1938**, 68.
- JUNG, FRITZ: Über das sog. Sulfhämoglobin. *Arch. f. exper. Path.* **194**, 16 (1939).
- JZAC: Vingt-cinq cas de blenorragie masculine exclusivement traités par le corps 693 (p-amino-phényl-sulfamido) pyridine, per ovie buccale. *Bull. Soc. Méd. mil. franç.* **33**, 93 (1939).
- JZQUIERDO, J.: Gonorrhöe und Uliron. *Actas dermo-sifiligr.* **30**, 316 (1939).
- KARBE, P.: Die Sulfonamidderivate. *Arch. f. Dermat.* **178**, 742 (1939).
- KAYSER: Sulfonamidwirkung auf Mutter und Kind unter der Geburt (im Druck). *Klin. Wschr.* **1940 I**.
- KAZIWARA: Über die Wirkung von Sulfanilamid auf männliche Gonorrhöe. *Jap. J. Urol.* **28**, 537 (1939).
- KESERÜ, J.: Elektylbehandlung der Gonorrhöe. *Börgyógy Szemle (ung.)* **16**, 143 (1938).
- KIMBROUGH: Sulfanilamid bei der Behandlung der Gonorrhöe. Bericht über die Ergebnisse bei 100 Fällen. *Mil. Surgeon* **84**, 568 (1939).
- KIRCHNER: Weitere Ergebnisse der Albucidbehandlung bei epidemischer Meningitis. *Dtsch. med. Wschr.* **1940 I**, 681.
- Die Ergebnisse der Albucidbehandlung bei epidemischer Meningitis. *Med. Welt* **1940 II**, 1221.
- KIMMIG, J.: Chemotherapie der Gonorrhoe. *Arch. f. Dermat.* **176**, 722 (1938).
- Der Einfluß der Paraaminobenzoesäure auf die gonocide Wirkung der Sulfonamide im Kulturversuch. *Klin. Wschr.* **1941 I**, 235.
- KIRCHNER, WALTER: Die Chemotherapie der weiblichen Gonorrhöe mit Uliron. *Zbl. Gynäk.* **1939 I**, 867.
- KISSMEYER: Une nouvelle orientation dans le traitement de la blenorragie. *Acta path. scand. (Københ.) Suppl.* **37**, 306 (1938).
- KLAVEHN: Zit. in VONKENNEL, KIMMIG, KORTH: Versuche und Untersuchungen mit neuen Sulfonamiden. *Z. klin. Med.* **138**, 695 (1940).
- KLITZNER, HANS: Bericht über eine rationelle Therapie der Gonorrhöe des Mannes. *Med. Klin.* **1940 II**, 914.
- KOGOJ u. BOSUJAKOVIC: Erfahrungen mit Uliron bei der Behandlung der Gonorrhöe. *Liječn. Vijesn. (serbo-kroat.)* **60**, 751 (1938).
- KORTH, B.: Die Chemotherapie des Trippers mit Uliron und Albucid. *Dtsch. Mil.arzt* **4**, 421 (1939).
- KRISTJANSEN, AAGE: Behandlung der Gonorrhöe mit M und B 693 (vorl. Mitteilung). *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1939**, 472.
- Sulfanilamidtherapie in der Venerologie. *Nord. Med. (Stockh.)* **1939**, 2848.
- KÜHNAU, WOLFRAM: Untersuchungen über das Verhalten des Ulirons und seiner Derivate im Körper und ihre Ausscheidung im Harn. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1215.
- KÜHNAU, W. W.: Über die Nachweismöglichkeiten des Ulirons und seiner Derivate. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 116.

- KÜHNAU, W. W.: Der Übergang der Sulfonamidpräparate in die Drüsensekrete des Urogenitalsystems. *Med. Klin.* **1939 I**, 883.
- KVEIM: Ulironbehandlung der Gonorrhöe. *Forh. nord. dermat. For. (dän.)* **1939**, 418.
— Über die Behandlung der Gonorrhöe mit M. und B. 693. *Nord. Med. (Stockh.)* **1939**, 2221.
- KYSER, R.: Behandlung der Gonorrhöe mit Diseptal C. *Dermat. Wschr.* **1939 I**, 297.
- LAUDRON, J. u. B. SJÖGREN: Sulfathiazol. *Sv. kem. Tidskr.* **1940**, 64.
- LAUMANN, M.: Ein Jahr orale Ulirontherapie bei weiblicher Gonorrhöe. *Dermat. Wschr.* **1939 I**, 972.
- MCLEAN: *Lancet* **1939 I**, 562.
- LEBEUF, M. F.: Traitement de la blennorrhagie par le Dagénan, statistique de clientèle. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1939**, 466.
- MCLEOD: *J. amer. med. Assoc.* **113**, 1405 (1939).
- LEPINAY, M. E.: Situation de la thérapeutique antigonococcique par les sulfamidés. *Le nouveau corps* 693. *Maroc. Méd.* **1938**.
- LEROY, J.: Beitrag zur Kenntnis des Präparates 146 R.P. bei männlicher und weiblicher Gonorrhöe. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1939**, 1379.
- LEVADITI, GIRARD et VAISMAN: *Presse méd.* **1938 I**, 82.
— — — *Presse méd.* **1938 II**, 737.
— et VAISMAN: *Presse méd.* **1935**, 2094.
— — Die experimentelle Toxininfektion mit Gonokokken und ihre chemotherapeutische Behandlung. *Presse méd.* **1937**, 1371.
— — Zit. in DOMAGK: Beiträge zur Arzneimitteltherapie, Bd. 1. 1940. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1938**, 352.
- LILIENTHAL, W.: Die Behandlung der männlichen und weiblichen Gonorrhöe mit den Chemotherapeutica Diseptal (Uliron) und Diseptal B. *Dermat. Wschr.* **1938 I**, 833.
- LLOYD, ERSKINE u. JOHNSON: Die Chemotherapie der Gonorrhöe mit M. und B. 693. *Lancet* **1938 II**, 1160.
- LÖHE: Neue Wege in der Gonorrhöebehandlung. *Med. Klin.* **1938 I**, 1.
— u. WAWERSIG: Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit der verschiedenen Diseptale bei der Behandlung der Gonorrhöe. *Dtsch. med. Wschr.* **1940 I**, 283.
- LOKE, MAIN u. MELLON: Zit. in DOMAGK: Beiträge zur Arzneimitteltherapie, Bd. 1, S. 76. 1940.
- LONG, P. H. and E. A. BLISS: Clinical and experimental use of sulfanilamide, sulfapyridine and allied compounds. New York: Macmillan 1939.
- LOOS, H. O.: Chemotherapie der Gonorrhöe (Uliron-Albucid). *Med. Klin.* **1939 II**, 1313.
- LOTT and BERGHEIM: *J. amer. Soc. Biol.* **61**, 3593 (1939).
- LUCENA u. DE SANCTIS: Das Paraphenylsulfonamid in der Behandlung der männlichen Gonorrhöe. *Rev. méd. del Rosario* **28**, 1109 (1938).
- MADERNA, C.: Veränderungen der Spermatogenese nach Behandlung mit Sulfamidpräparaten. *Rinasc. med.* **17**, 115 (1940).
- MAIN, E., SHINN and MELLON: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **39**, 272, 591 (1938).
- MAJER, ARTUR: Über die chemotherapeutischen Versuche mit Sulfonamid-Derivat Streptazol „Kastel“ bei Gonorrhöe. *Lijecn. Vijesn. (serbo-kroat.)* **60**, 75 (1938).
- MARQUARDT, H. F.: Über die Ulironausscheidung in den Faeces. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1518.
- MARSHALL jr.: Determination of Sulfanilamide on blood and urine. *J. of biol. Chem.* **122**, 263 (1937).
— and WALZL: On the cyanosis from sulfanilamide. *Bull. Hopkins Hosp.* **61**, 140 (1937).
- MAYER, R. L.: Untersuchungen über den Mechanismus der Wirkung des Aminobenzol-sulfamids und seiner Derivate auf Streptokokken. *Bull. Acad. Méd. Paris* **117**, 727 (1938).
- MEIER, BRUNO: Die perorale Behandlung der Gonorrhöe mit Alpha (paraaminophenyl-sulfamido)pyridin. *Dermatologica* **81**, 281 (1940).
- MEIER, R. O., ALEMANN u. E. MERZ: Ein neues Chemotherapeuticum der Sulfanilamidreihe. *Schweiz. med. Wschr.* **1940 I**, 338.
- MELLON, GROSS and COOPER: Sulfanilamid therapy of bacterial infections. Springfield: Ch. C. Thomas 1939.
- MERCK, E.: Jahresberichte **1938**, 93.
- MERGELSBERG: Die kombinierte Ulirontherapie. *Dtsch. Mil.arzt* **3**, 363 (1938).
— Weitere Erfahrungen mit der kombinierten Ulirontherapie. *Dtsch. Mil.arzt* **4**, 373 (1939).

- MICHON u. MALLAH: Kombinierte Behandlung der Gonorrhöe mittels JANET-Spülungen zusammen mit kleindosierten Sulfamidopyridinen. *J. d'Urol* **47**, 487 (1939).
- MIESCHER, G.: Der heutige Stand der peroralen Chemotherapie der Gonorrhöe auf Grund eigener Erfahrungen (964 Fälle) zugleich Mitteilung über Erfolge mit den Schweizer Präparaten „Ciba 3714“ und „Cibagen 4“. *Schweiz. med. Wschr.* **1940 I**, 621.
- Über den heutigen Stand der Chemotherapie der Gonorrhöe auf Grund eigener Erfahrungen. 2. Mitt. *Schweiz. med. Wschr.* **1940 II**, 891.
- MIETZSCH, FRITZ: Zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **A 71**, 16 (1938).
- MILIAN, MANSOUR et SMILOVICI: Statistiques des cas de blenorragie soignés à l'insitut ALFRED FOURNIER pas le 4-Nitro 4-,amino-diphenylsulfoxyde“, corps 62. *Rev. franç. Dermat.* **14**, 113 (1938).
- MOESCHLIN: Innenkörperanämien durch Entstehung von Methämoglobin infolge Dagénanwirkung (Sulfapyridin). *Schweiz. med. Wschr.* **1940 I**, 786.
- MÜLLER, HILDE: Uliron bei subakuter und chronischer Gonorrhöe der Frau. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1798.
- MULDER, J. H., VAN DER ZOR u. H. SNIJMAN: Resorption, Blutplasmakonzentration, Acetylierung und Ausscheidung des Sulfanilamidopyridin. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1940**, 24.
- NAGELL, H.: Zur Frage der Chemotherapie der Gonorrhöe, zugleich ein Beitrag über die Wirksamkeit einer neuen Sulfonamidverbindung. *Med. Welt* **1939 I**, 221.
- NAIR, V. G.: Prontosil album (Sulphanilamide) in the treatment of gonococcal infections. *Indian J. vener. Dis.* **4**, 29 (1938).
- NEUMANN u. ALTMAYER: Bestehen Beziehungen zwischen Verlauf und Heilbarkeit der Gonorrhöe und den A-, C- und D-Stämmen? *Dermat. Wschr.* **1940 I**, 706.
- NEWMAN and SHARLIT: Sulfanilamide: A photosensitizing agent of the skin. *J. amer. med. Assoc.* **109**, 1036 (1937).
- NICOLAS et ROUSSET: A propos du traitement de la blenorragie par la sulfanilamide. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1938**, 716.
- NITTI, BOVET et HAMON: Das Schicksal der Aminophenylsulfone im Organismus und ihre antibakterielle Wirkung. *Zit. in DOMAGK: Beiträge zur Arzneimitteltherapie*, Bd. 1. **1940**. *C. r. Soc. Biol. Paris* **128**, 26 (1938).
- NORDENSKJÖLD: Erfahrungen mit Sulfonamidverbindungen bei Gonorrhöe. *Acta paediatr. Stockh.* **26**, 325 (1939).
- ORR, HAROLD: Sulfanilamide in the treatment of gonorrhoea. *Canad. med. Assoc. J.* **37**, 364 (1937).
- OTTENBERG and FOX jr.: Explanation für the cyanosis of sulphanilamide therapy. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **38**, 479 (1938).
- PALAZZOLI et BOVET: La chimiothérapie de la blenorragie par les dérivés organiques du soufre (p-aminophénylsulfamide) 1162 F. et di (p-acetylamino-phényl)sulfone, 1339 F. *Presse méd.* **1938 I**, 99.
- et LEVINSON: Action de la xp(Amino-phényl-sulfamido)pyridine (corps 693) sur la gonococcie. *Ann. Mal. vénér.* **33**, 599 (1938).
- et F. NITTI: Traitement de la blenorragie par le sulfamide, une Sulfone et leurs dérivés. *Paris: Masson & Cie* 1939.
- PATON and EATON: Sulphaemoglobinaemia and Methaemoglobinaemia, following administration of p-Aminobenzolsulphonamide. *Lancet* **1937 I**, 1159.
- PAUTRIER et LAUGIER: La chimiothérapie de la blenorragie masculine. *Ann. Mal. vénér.* **33**, 267 (1938).
- — Premiers résultats obtenus dans le traitement de la blenorragie par les nouveaux corps chimiques. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1938**, 663.
- PEGER, HEINZ: Zur Chemotherapie der Gonorrhöe mit besonderer Berücksichtigung von Uliron. *Wien. klin. Wschr.* **1938 I**, 591.
- PELLERAT, J.: Die Behandlung der weiblichen Gonorrhöe mit Sulfonamidverbindungen. *Bull. méd.* **1939**, 749.
- PERACCHIA, L.: Il derivato piridinico della sulfamide in venerologica. *Boll. Poliamb. Ronzoni* **13**, 299 (1939).
- PFISTER, W.: Ergebnisse der Chemotherapie der weiblichen Gonorrhöe. *Zbl. Gynäk.* **1939 I**, 653.

- POLANO: Die Chemotherapie der Gonorrhöe beim Manne. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1939**, 5732.
- POSNER, NOBEL and GUTRIE: Formation of abnormal blood pigment as a complication of sulfanilamide therapy. *J. Labor. a. clin. Med.* **38**, 804 (1938).
- PREBBE, E. E.: Die Behandlung der akuten Gonorrhöe mit M. und B. 693. *Lancet* **1938 II**, 1163.
- PULVER: Die Chemotherapie der Meningitis epidemica mit Sulfamidothiazol unter besonderer Berücksichtigung der Liquorbefunde. *Schweiz. med. Wschr.* **1940 II**, 887.
- PUTKONEN, T.: Über die Ulironbehandlung der Gonorrhöe. *Forh. nord. dermat. For.* (dän.) **1939**, 437.
- RADÓ, BÉLA: Über die Chemotherapie der Gonorrhöe. *Börgyógy Szemle (ung.)* **16**, 95 (1938).
- RANDALL, KRUSEN and BANNICK: A consideration of artificial fever therapy and sulfanilamide therapy in the treatment of gonorrhoeal infections of women. *Amer. J. Obstetr.* **36**, 230 (1938).
- REIMERS: Resorption und Ausscheidung des Ulirons. *Dermat. Wschr.* **1939 I**, 74.
- REYN, ARNE: Behandlung der Gonorrhöe mit M. und B. 693. *Ugeskr. Læg. (dän.)* **1939**, 466.
- RIMINGTON: Disturbances of pigment metabolism following administration of drugs of the sulfonamide series and simplex related substances. *Proc. roy. Soc. Med.* **15**, 351 (1939).
- ROBLIN, WILLIAMS, WINNEK and ENGLISH: Chemotherapy. II. Some sulfanilamido heterocycles. *J. amer. chem. Soc.* **52**, 8, 2002 (1940).
- ROCK, J. H.: Sulfanilamide in urology. *Med. Bull. Veterans Admin.* **15**, 13 (1938).
- ROSSI: Der Übergang des Paraaminobenzolsulfonamidopyridins in den Liquor, das Blut und den Urin. *Med. ital.* **20**, 460 (1939).
- ROUSSETBE: Über Versuche der Gonorrhöebehandlung mit 4-Amino-benze-nesulfonacetylamid. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1939**, 613.
- SABY, BLAN et ROUVIER: Résultats du traitement de 40 cas de blenorragie par le paraaminophényl-sulfamide (Septolix). *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1938**, 738.
- et DUVAL: Statistik über 72 Fälle mit Dagénan behandelte r männlicher Gonorrhöe. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1939**, 448 (1939).
- SÄKER: Sulfanilamide, speziell Sulfopyridin, Eubasinum in der Behandlung der Meningitis epidemica, ihre theoretische Bedeutung, Übergangsfähigkeit in den Liquor und Behandlungserfolge. *Klin. Wschr.* **1939 II**, 1141, 1183.
- SAI, Z.: Einige Versuche zur Chemotherapie des Trippers mit Sulfanilamid. *Jap. J. of exper. Med.* **17**, 387 (1939).
- SAINZ, AJA DE: Chemotherapie des Trippers. *Actas dermo-sifiliogr.* **1938**, 335.
- SALTNER, L.: Die akute Gonorrhöe und Albucid. *Dermat. Wschr.* **1939 II**, 1363.
- SANTORI, G.: Sul trattamento della blenorragia con i preparati sulfamido-piridinici. *Poli-clinico.* **46**, 49 (1939).
- SCHAEFFER, F.: Bewirkt die Anwendung von Albucid oder Uliron eine Leberschädigung? Mit Bemerkungen über die hierbei beobachteten allgemeinen Hautausschläge. *Arch. f. Dermat.* **179**, 500 (1939).
- SCHERBER u. DOMES: Die Behandlung der Gonorrhöe beider Geschlechter mit dem Uliron G. DOMAGK in peroraler Darreichung. *Wien. med. Wschr.* **1937 II**, 1267, 1298, 1335.
- SCHITTENHELM: Chemotherapie bakterieller Infektionen. *Münch. med. Wschr.* **1939 II**, 1293.
- SCHMIDT, GERHARD: Gonorrhöebehandlung mit Uliron, Diseptal B und C. *Dermat. Wschr.* **1937 II**, 1612.
- Weitere Erfahrungen mit Uliron. *Dermat. Wschr.* **1938 I**, 55.
- SCHMIDT, WALTER: Leberfunktionsprüfungen bei Therapie mit Sulfamidkörpern. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 953.
- SCHOTTMÜLLER: Zit. in BINGOLD: Die septischen Erkrankungen. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1937.
- SCHREUS, H. TH.: Chemotherapie der Gonorrhöe. *Dermat. Z.* **76**, 253 (1937).
- HÜLLSTRUNG u. NORDMEYER: Untersuchungen über Aufnahme und Ausscheidung des Ulirons. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 590.
- SCHUBERT, M.: Weitere Erfahrungen mit der Chemotherapie der Gonorrhöe. *Dermat. Wschr.* **1938 I**, 807.
- Zur Chemotherapie der Gonorrhöe mit Uliron (D.B. 90) und Diseptal (D.B. 87). *Dermat. Wschr.* **1939 II**, 1549.

- SCHULTEN: Zit. in BINGOLD: Die septischen Erkrankungen. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1937.
- SCOLARI, E.: Cura abortiva dell'uretrite gonococcica maschile col Sulfamidotiazolo. *Giorn. ital. Dermat.* **1940**, 843.
- SCUTI, JOHN u. RATISH: Die Bestimmung von Sulfanilamid (p-Aminobenzolsulfonamid) in biologischem Medium. *J. Labor. a. clin. Med.* **23**, 615 (1938).
- SHAFFER and ROSENTHAL: Zit. in DOMAGK: Beiträge zur Arzneimitteltherapie, Bd. 1, S. 77. 1940.
- SHIH and HSIUNG: Treatment of gonorrhoea with sulfanilamide. *Ann. of med. J.* **53**, 455 (1938).
- SILVER u. ELLIOTT: Sulfanilamide bei 1625 Fällen männlicher Gonorrhöe. *J. amer. med. Assoc.* **112**, 723 (1939).
- SIPOS, K.: Behandlung der Gonorrhöe mit Elektyl. *Börgyógy Szemle (ung.)* **16**, 60 (1938).
- VAN SLYKE: Bestimmung des Methämoglobins im Blut. *J. of biol. Chem.* **66**, 409 (1925).
Zit. in RONA: Praktikum der physiologischen Chemie, Teil 2, S. 68. Berlin: Julius Springer 1929.
- SOMMERVILLE: Tripperbehandlung mit M. und B. 693. *Brit. med. J.* **1939**, 1228.
- SORENSEN, R.: The treatment of gonorrhoea and other urinary infections by sulfanilamide. *Med. Bull. Veterans Admin.* **15**, 16 (1938).
- SPEERT, HAROLD: The passage of sulfanilamide through the human placenta. *Bull. Hopkins Hosp.* **63**, 337 (1938).
- SPIETHOFF, B.: Der Stand der Chemotherapie der Gonorrhöe. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1097.
— Der gegenwärtige Stand der Chemotherapie der Gonorrhöe. *Öff. Gesdh.dienst* **4**, 161 (1938).
- STAMP: Keimhemmende Wirkung von Sulfanilamid in vitro, Einfluß von Teilstücken hämolytischer Streptokokken. *Lancet* **1939 I**, 10.
- STILLER, KURT: Zur Sofortbehandlung der Gonorrhöe mit Albucid. *Dtsch. Mil.arzt* **5**, 346 (1940).
- STREMPER, R.: Klinischer Beitrag zur Ulironbehandlung der Gonorrhöe des Mannes. *Med. Welt* **1939 I**, 217.
- STÜHMER: Die Bedeutung der Ulironbehandlung für die Praxis. *Med. Welt* **1938 II**, 1025.
- SVARTZ u. KALLNER: Cyanosen bei der Behandlung mit Sulfonamid-Präparaten. *Nord. med. Ark. (schwed.)* **4**, 3123 (1939).
— Cyanosis in treatment with sulfonamide compounds. *Acta med. scand. (Stockh.)* **104**, 309 (1940).
- SYLVESTRE, L.: Sur l'emploi du sulfanilamide dans le traitement de l'urétrite aiguë. *Un. méd. Canada* **67**, 136 (1938).
- SZEP, J.: Erfahrungen mit Uliron in der Therapie von Gonorrhöekranken. *Börgyógy Szemle (ung.)* **16**, 37 (1938).
- TATARU: Beitrag zur Chemotherapie der Gonorrhöe. *Cluj med. (rum.)* **19**, 651 (1938).
- TANT, E.: Die Behandlung der Gonorrhöe mit Paraaminophenylsulfonamiden (Sulfanilamid). *Brux. méd.* **1937**, 1716.
- TER-AROUTUN'ANE u. GOLEMBA: Behandlung der akuten gonorrhöischen Harnröhrenentzündung mit weißem Streptocid und vorübergehender Vaccination. *Vestn. Vener. i. Dermat.* **1940**, 51.
- TOCOS u. LAZARESCU: Albucid in der Therapie bei gonorrhöischer Infektion und erzielte Ergebnisse. *Rev. rom. Urol.* **6**, 228 (1939).
- TOEGEL: Sofortbehandlung der Gonorrhöe mit Uliron und Albucid. *Münch. med. Wschr.* **1939 II**, 1659.
— Behandlung der frischen Gonorrhöe mit Albucid und Uliron. *Dtsch. Mil.arzt* **4**, 528 (1939).
- TRAPL, J.: Ausscheidung von Diacetyldiaminodiphenylsulfon. *Acta dermato-vener. (Stockh.)* **20**, 248 (1939).
- TREFOUËL et FRAU, NITTI et BOVET: Activité du p-aminophénylsulfamide, sur les infectious streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1935**, 756.
— NITTI et BOVET: Activité du p-aminophénylsulfamide sur les infectious streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **120**, 756 (1935).
- TSUCHIYA, F. u. T. KAWAMURA: Über die Resorption und die Ausscheidung von Sulfamidoverbindungen und ihre Verteilung im Körper. *Jap. J. of Dermat.* **46**, 111 (1939).

- TURON, M.: Premiers résultats du traitement de la blennorrhagie masculine par le di (p-acétylaminophényl)sulfone, 1399 F. ou Rodilone. Bull. Soc. Méd. mil. franç. **32**, 87 (1938).
— Erste Versuche der Behandlung der männlichen Gonorrhöe ausschließlich mit 693 oder Dagénan- (x-p-amino-phénylsulfamid-pyridin). Bull. Soc. Méd. mil. franç. **33**, 87 (1939).
- VÁRTOLAS u. CONSTANTINESCU: Versuche zur Gonorrhöebehandlung mit Sulfamidpräparaten (1162 F. und 1399 F.). Rev. san. mil. (rum.) **38**, 341 (1939).
- VERNES, PALAZZOLI et GIARD: La chimie curative partie gagnée contre le gonocoque. Arch. Inst. Prophyl. **10**, 171 (1938).
- VICUMAN, HUGO: Das Sulfanilamid in der Behandlung der Gonorrhöe. Rev. san. nav. **8**, 3 (1938).
- VOHWINKEL, K. H.: Das Albucid als Antigonorrhöicum. Med. Welt **1939 II**, 994.
- VONKENNEL: Versuche und Untersuchungen mit neuen Sulfonamiden. Klin. Wschr. **1938 I**, 1.
— Zur Chemotherapie der Gonorrhöe mit Albucid. Münch. med. Wschr. **1938 II**, 2018.
— Klinische und experimentelle Beiträge zur Chemotherapie der Gonorrhöe. Z. Geburtsh. **1940**, 113.
— KIMMIG u. KORTH: Versuche und Untersuchungen mit neuen Sulfonamiden. Z. klin. Med. **138**, 695 (1940).
— u. KORTH: Zur Chemotherapie der Gonorrhöe mit Albucid. Münch. med. Wschr. **1938 II**, 2018.
— u. SCHMIDT: Die Permeabilität der Blutliquorschranke für Sulfonamide. Klin. Wschr. **1939 I**, 150.
— u. TIEDEMANN: Die Permeabilität der Blutliquorschranke für Sulfonamide (erscheint demnächst).
- WAGNER u. POHLNER: Unsere bisherigen Erfahrungen mit Uliron. Dermat. Wschr. **1938 I**, 812.
- WALZAK: Sulfanilamid und Sulfanilyl-Sulfanilamid bei Gonorrhöe. Amer. J. Syph. **23**, 597 (1939).
- WENDEL: The control of methemoglobinaemia with Methylenblue. J. clin. Invest. **18**, 179 (1939).
— WENDEL and COX: Methemoglobin as the prinerpol abnormal pigment in the blood of humans showing cyanosis from sulfanilamide. J. of biol. Chem. **131**, 177 (1939).
- WEZEL, H.: Vergleichende Untersuchungen über die klinische Wirksamkeit einiger Sulfonamide bei der Behandlung der Gonorrhöe und Betrachtungen über den Wirkungsmechanismus der Präparate. Dermat. Wschr. **1940 I**, 153.
- WHITBY, L.: Eine experimentelle Schädigung der therapeutischen Wirksamkeit von Aminoverbindungen. Lancet **1937 I**, 1517.
— Chemotherapie von Pneumokokken- und anderen Infektionen mit 2-(p-aminobenzol-sulfonamid)-pyridin. Lancet **1938 I/II**, 234, 1210.
- WILKIE: Ulironbehandlung der männlichen Gonorrhöe. Brit. med. J. **1939 I**, 57.
- WITT, WALTER VAN DE: Über die Behandlung der Gonorrhöe mit Albucid. Dtsch. med. Wschr. **1939 II**, 1379.
- WOKUVEK: Behandlung der Meningitis cerebrospinalis epidemica. Wien. klin. Wschr. **1940 I**, 167.
- WOLFRAM, STEFAN: Die moderne Behandlung der männlichen Gonorrhöe. Wien. klin. Wschr. **1940 I**, 171.
- WOWKONOWICZ u. BUREWSKI: Die Chemotherapie der Gonorrhöe mittels Sulfonamidpräparaten. Przegł. dermat. (poln.) **33**, 576 (1938).
- WURM: Übersicht über die bisherigen Erfahrungen mit Sulfanilamid-Pyridin(= Eubasinum, M. und B. 693, DAGÉNAN) in der Weltliteratur. Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 13.
- ZIERZ, P.: Zur Therapie der Sulfonamidcyanosen. Med. Klin. **1940 I**, 1.
— Zur Frage der Sulfanilamidcyanosen. Arch. f. Dermat. **181**, 178 (1940).

IX. Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen.

Von

Professor Dr. M. SEELEMANN-Kiel.

Direktor des Instituts für Milchhygiene der Preußischen Versuchs- und Forschungsanstalt
für Milchwirtschaft in Kiel.

Inhalt.

| | Seite |
|---|-------|
| Einleitung | 465 |
| I. Streptokokken als Saprophyten bei den Tieren | 466 |
| A. Befunde und Vorkommen im Darm und Faeces sowie Milch | 466 |
| B. Biologie der saprophytischen Streptokokken (nach den Untersuchungen der älteren Milchbakteriologen) | 468 |
| 1. Strept. lactis S. 468. — 2. Strept. faecium S. 469. — 3. Strept. glycerinaceus S. 469. — 4. Strept. liquefaciens S. 469. — 5. Strept. cremoris S. 469. — 6. Strept. thermophilus S. 470. — 7. Strept. bovis S. 470. — 8. Strept. inu- linaceus S. 470. — 9. Strept. acidominimus S. 470. — 10. Weitere Arten und Übergangsformen (Strept. faecium-lactis, innocuus, saccharo-lactis, raffino- lactis, amylo-lactis, mannito-cremoris) | 470 |
| C. Betrachtungen zur Frage der Möglichkeit und Zweckmäßigkeit einer systema- tischen Einteilung der saprophytischen Streptokokken | 471 |
| D. Zur Frage der Identität der „Milchsäurestreptokokken“ mit den „Enter- kokken“ | 472 |
| II. Die Klärung der Streptokokkeneinteilung und Streptokokkenbiologie auf Grund neuzzeitlicher Forschungsergebnisse | 478 |
| A. Die Bedeutung bestimmter serologischer Verfahren für die Differenzierung der Streptokokken | 478 |
| Allgemeines | 478 |
| 1. Die Präcipitation | 479 |
| a) Die Struktur der Streptokokkenantigene | 480 |
| b) Die Herstellung der Streptokokkenantigene | 481 |
| c) Die Herstellung der gruppenspezifischen Streptokokkenserum für die Präcipitation | 481 |
| d) Die Technik der Präcipitation | 484 |
| 2. Die serologischen Streptokokkengruppen | 485 |
| Gruppe A (pyogene hämolytische Streptokokken bei Menschen) | 485 |
| Gruppe B (Strept. vom Typ des Strept. agalactiae) | 488 |
| Gruppe C (pyogene hämolytische Streptokokken bei Tieren) | 489 |
| Gruppe D (Enterokokken) | 495 |
| Gruppe L (Strept. lactis, sog. echter Milchsäurestreptococcus) | 499 |
| Gruppe E | 501 |
| Gruppe F | 501 |
| Gruppe G | 501 |
| Gruppe H | 502 |
| Gruppe K | 502 |
| Streptokokken ohne Gruppenantigen | 502 |
| Die Konstanz der Gruppen | 502 |

| | Seite |
|--|-------|
| 3. Die Komplementbindung | 503 |
| 4. Die Agglutination | 503 |
| 5. Die Typendifferenzierung der Streptokokken | 504 |
| 6. Die praktische Bedeutung der serologischen Gruppendifferenzierung | 505 |
| III. Die Differenzierung der Streptokokken mittels biochemischer Verfahren | 508 |
| Allgemeines | 508 |
| A. Die Nährböden und Prüfungsverfahren für die biochemische Differenzierung der Streptokokken | 510 |
| 1. Bouillon und Bouillonagar | 510 |
| 2. Lackmusmilch | 511 |
| 3. Methylenblausmilch (1 : 20000 und 1 : 1000) | 511 |
| 4. End-p _H -Bestimmung in Laktosebouillon | 512 |
| 5. Weitere Kohlehydratnährmedien | 512 |
| 6. Aesculinbouillon | 513 |
| 7. Natriumhippuratbrühe | 513 |
| 8. Peptonbouillon (NH ₃ -Nachweis) | 514 |
| 9. Gelatine | 515 |
| 10. Blutagar (Hämolyse) | 515 |
| 11. Galle-Blutagar (10 und 40%ig) | 517 |
| 12. Kochsalzagar (6,5%ig) | 517 |
| 13. Stark alkalische Bouillon (9,6 p _H) | 517 |
| 14. Prüfung auf Fibrinolyse | 518 |
| 15. Pathogenität | 519 |
| B. Die wichtigsten biochemischen Merkmale der Streptokokken | 519 |
| a) Streptokokken mit Gruppenantigenen | 519 |
| 1. Strept. pyogenes humanus (haemolyticus) (Gruppe A) | 519 |
| 2. Strept. agalactiae (Gruppe B) | 521 |
| 3. Strept. pyogenes animalis (haemolyticus) (Gruppe C) | 522 |
| 4. Strept. equi (Gruppe C) | 524 |
| 5. Strept. pyogenes „human C“ (Gruppe C) | 527 |
| 6. Strept. dysagalactiae (Gruppe C) | 528 |
| 7. Strept. faecium (fecalis) und verwandte Arten (Enterokokken Gruppe D) | 529 |
| 8. Strept. glycerinaceus (Gruppe D) | 531 |
| 9. Strept. liquefaciens (Gruppe D) | 531 |
| 10. Strept. zymogenes (Gruppe D) | 531 |
| 11. Strept. durans (Gruppe D) | 532 |
| 12. Strept. lactis (Gruppe L) | 532 |
| 13. Strept. der serologischen Gruppe E | 533 |
| 14. Strept. der serologischen Gruppe F (sog. „Minute hemolytic“-Strept.) | 534 |
| 15. Strept. der serologischen Gruppe G | 535 |
| 16. Strept. der serologischen Gruppe H | 535 |
| 17. Strept. der serologischen Gruppe K | 536 |
| b) Streptokokken, bei denen eine serologische Gruppendifferenzierung bisher nicht gelungen ist | 536 |
| 18. Strept. uberis | 536 |
| 19. Strept. cremoris | 537 |
| 20. Strept. acidominimus | 538 |
| 21. Strept. inulinaceus | 538 |
| 22. Strept. salivarius | 539 |
| 23. Strept. bovis | 540 |
| 24. Strept. thermophilus | 541 |
| 25. Strept. equinus | 542 |
| Schlußbemerkungen | 542 |
| Literatur | 543 |

Einleitung.

Streptokokken sind bekanntlich in der Außenwelt stark verbreitet. Sie werden nicht nur an Futter- und Nahrungsstoffen, sondern auch an den Tieren (z. B. Haut, Haarkleid) sowie auf den Schleimhäuten, insbesondere der Nase, des Mundes und der Verdauungswege sowie ferner in den Ausscheidungen und schließlich in tierischen Erzeugnissen (z. B. Milch, Butter, Käse) in großer Zahl und mannigfacher Art angetroffen. Unter ihnen sind gewiß viele Formen, die *stets* ein rein saprophytisches, harmloses Dasein führen. Andere wiederum können, so schließt man heute auf Grund zahlreicher eingehender ätiologischer Studien und Beobachtungen bei Streptokokkenerkrankungen der Tiere (und des Menschen), unter gewissen Bedingungen ihr saprophytisches Dasein plötzlich aufgeben und eine mehr oder weniger gefahrvolle primäre oder sekundäre Rolle beim Zustandekommen und Verlauf bestimmter Infektionen örtlicher oder allgemeiner Art spielen. Schließlich gibt es eine dritte Gruppe, die als pathogen zu bezeichnen ist, weil ihre Angehörigen gewöhnlich nicht in der Außenwelt nachweisbar sind, auch nicht bei oder in gesunden Individuen sich aufhalten, sondern in der Regel nur bei bestimmten Krankheiten mit ziemlich konstanten Erscheinungen festgestellt werden. Die betreffenden Arten wird man in solchen Fällen als die eigentlichen Erreger der Krankheit ansprechen können.

Die Zahl der Erkrankungen, die bei den Tieren durch Streptokokken hervorgerufen werden oder bei denen diese Mikroorganismen hervorragend beteiligt sind, ist — wie beim Menschen — sehr groß. Zum Teil sind es selbständige Arten, biologisch ziemlich fest umrissen, die beim Menschen nicht vorzukommen pflegen. Einige Vertreter lassen sich sowohl bei Prozessen des Menschen als auch der Tiere nachweisen, ohne daß eine unmittelbare Übertragung vom Tier auf den Menschen in Frage kommt oder bekanntgeworden ist. Ohne Zweifel sind aber von bestimmten Streptokokkeninfektionen der Haustiere auch unmittelbare Übertragungen auf den Menschen beobachtet worden, wobei es sich einmal um Streptokokken handelt, die spontan beim Menschen keine Infektion zu bewirken vermögen und zum anderen um solche Arten, die auch beim Menschen wiederum ganz für sich und ohne Zusammenhang mit einer Streptokokkeninfektion des Tieres Infektionen besonderer Art hervorrufen können. Bei sehr vielen derartigen Beobachtungen aus früherer Zeit müssen allerdings mangels ausreichender Angaben oder zufolge Fehlens genauerer bakteriologischer Prüfungsverfahren die ätiologischen und epidemiologischen Zusammenhänge in sehr vielen Fällen als ungeklärt und nicht völlig sicher bezeichnet werden.

Vom Standpunkt der vergleichenden Bakteriologie und Epidemiologie dürfte es daher von erheblichem Interesse und auch in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht von größerer Bedeutung sein, die biologischen Eigenschaften der bei Streptokokkeninfektionen der Tiere (namentlich der Haustiere) vorkommenden Arten einer genaueren Betrachtung zu unterziehen und Vergleiche mit den beim Menschen beobachteten Formen anzustellen. Hierbei ist soweit wie irgend möglich — abgesehen von eigenen praktischen und experimentellen Erfahrungen — der derzeitige neueste Stand unserer Kenntnisse auf diesem so überaus umfangreichen Gebiet berücksichtigt worden.

I. Streptokokken als Saprophyten bei den Tieren.

A. Befunde und Vorkommen im Darm und Faeces sowie Milch.

Bei einer Reihe von Streptokokken besteht auf Grund jahrzehntelanger Beobachtungen kein Zweifel darüber, daß sie lediglich als harmlose Saprophyten bei den Tieren vorkommen. Wie die Erfahrung und mannigfache Nachprüfungen gezeigt haben, handelt es sich bei einem großen Teil dieser „tierischen“ Streptokokken um durchaus *weitgehend konstante Arten* oder Gruppen. Naturgemäß kommen aber gerade bei den Streptokokken auch nicht selten sog. *Zwischenformen, Übergänge* oder *Abarten* (Varianten) vor, die schon mehrfach die Ansicht hervorgerufen haben, daß die Streptokokken eine *Einheit* darstellen sollen. Diese Annahme dürfte aber doch, wie von vornherein betont sei, heute keinesfalls mehr berechtigt sein, da es zweifellos zahlreiche Stämme derselben Herkunft und von demselben Krankheitsprozeß gibt, die durchaus konstante oder doch weitgehend ähnliche Merkmale aufweisen. Neuerdings eröffnet besonders die *serologische Differenzierung* auf diesem Gebiete weitere Klärung und Sicherheit hinsichtlich der systematischen Einteilung. Letztere besitzt bei den saprophytischen Streptokokken nicht die Bedeutung wie bei den pathogenen, weil sie bei den ersten nicht in dem Maße möglich ist. Aber auch das sonstige biologische Verhalten gestattet unter den harmlosen, für Mensch und Tier ungefährlichen Streptokokken eine verhältnismäßig klare und eindeutige Klassifizierung — eine Tatsache, die einmal vom rein diagnostischen Standpunkt aus zu begrüßen ist, zweitens aber da eine ganz besondere Bedeutung gewinnt, wo gewisse Streptokokkenformen mit gewöhnlich saprophytischen Eigenschaften in pathogene Formen überzugehen beginnen, oder wo ein und dieselbe biologisch gleichartige Type einmal sich vollkommen harmlos verhält und das andere Mal zu einem mehr oder weniger gefährlichen pathogenen Erreger wird. Ich denke hierbei besonders an die gewöhnlich harmlosen „Darm“- und „Milch“-Streptokokken, deren häufiges Vorkommen im Zusammenhang mit der Tierhaltung (z. B. Kuh-, Milch-, Faeces-, Stall-Außenwelt) bekannt ist, Keime, deren nahe Verwandtschaft oder sogar Identität mit den sog. *Enterokokken*, die nach heutiger Anschauung der Mediziner (v. LINGELSHHEIM, NISSLE, GUNDEL u. a.) die Erreger gefährlicher Infektionen und Entzündungen sein können, wohl nicht mehr bestritten werden kann. Hierüber wird in den späteren Abschnitten noch weiteres ausgeführt werden.

Über das *Vorkommen von saprophytischen Streptokokken* bei Tieren, namentlich im *Darm* und den *Ausscheidungen*, sind hauptsächlich von *milchwirtschaftlichen Bakteriologen* bereits vor Jahrzehnten eingehende Untersuchungen angestellt worden. Derartige Forschungen lagen besonders nahe, weil schon frühzeitig erkannt wurde (PASTEUR 1857), daß die Milchgärung durch Mikroorganismen verursacht wird, an der in hervorragendem Maße auch Streptokokken Anteil haben. Es interessierte naturgemäß die Frage, woher diese Keime stammen. Schon früh wurde festgestellt, daß sie sich nicht alle bereits im Euter der Kuh aufhalten. Nach Folke BÄNG sind die ersten umfangreichen Untersuchungen über das Vorkommen von „*Laktokokken*“ von BARTHEL, LEICHMANN, FREUDENREICH und ESTEN angestellt worden. Angesichts der leichten Verunreinigungsmöglichkeit der Milch durch Kuhkot, Stallluft usw. haben sich zahlreiche Versuchsansteller mit der Erforschung der *Darmflora des Rindes* befaßt. Die

genannten Autoren fanden Milchsäurestreptokokken u. a. in frischen und alten Exkrementen, im Darmkanal von Kühen und in der Stallluft (BÅNG). WEIGMANN hatte schon früher die Vermutung ausgesprochen, daß die in Milch so häufig vorkommende Bakterienart (gemeint war der *Strept. lactis*) vielleicht dem Kuhdung entstammt. Diese Annahme ist aber durch spätere Untersuchungen nicht bestätigt worden. Zuerst stellte ORLA-JENSEN fest, daß das „gewöhnliche“ Milchsäurebakterium (*Strept. lactis*) sich im Darm der Kuh *nicht* entwickelt. Folke BÅNG hat nach allen möglichen Methoden versucht, den *Strept. lactis* im Kuh- und Kälberkot nachzuweisen: Auf Platten, die mit *Kuh-* und *Kalbfäeces* nach Anreicherung in Milch beimpft waren, gingen *keine* echten Milchsäurebakterien auf. Auch SACH konnte *Strept. lactis* niemals bei den von ihm untersuchten Kühen isolieren. Nebenher sei erwähnt, daß auch die Darmflora des Menschen (HENNEBERG, ORLA-JENSEN und WINTHER), ferner die des Hundes und Pferdes, mit negativem Ergebnis auf das Vorkommen von *Strept. lactis* untersucht worden ist.

Dagegen wurden aus dem *Schweinedarm* Milchsäurestreptokokken isoliert. Von BÅNG angelegte Direktplatten von Schweinefaeces waren im allgemeinen reichlich mit Milchsäurebakterien besät; der echte *Strept. lactis* ließ sich aber nur aus Faecesproben von mit Kuh- bzw. *Sauermilch* (Dickmilch, Molken) gefütterten Schweinen nach vorheriger Anreicherung in Milch in sehr großer Zahl gewinnen. Interessanterweise konnte *Strept. lactis* aber nicht einmal bei Säuglingen oder bei jungen mit Muttermilch ernährten Tieren als Darmbewohner nachgewiesen werden, selbst nicht bei Saugferkeln, obwohl das Muttertier mit Kuhmilch gefüttert wurde. *Der Kuhstall stellt also keine primäre Quelle für den Strept. lactis dar.* Dieser Keim kann jedoch auf Gehöften, in denen Schweine in der Nähe des Kuhstalles gehalten werden, mit dem Wind und Staub auch in die Stallluft des Kuhstalles gelangen und auf diese Weise die Milch „sekundär“ infizieren.

Im Gegensatz zum *Strept. lactis* ist der *Strept. faecium* der *typische Darmpilz* bei *Mensch* und *Tier* (HENNEBERG), den ORLA-JENSEN ebenfalls bereits beschrieben hat. Auch BÅNG hat ihn in Kuh-, Kälber- und Schweinefaeces gefunden, ebenso SACH in Faeces von Kühen und Menschen. KREIPE und VOSS isolierten Stämme von *Strept. faecium* aus Kuhpansen bzw. aus Darm von Kühen.

Außerdem findet sich der *Strept. bovis* allgemein im Kuhdung (ORLA-JENSEN, WEIGMANN). BÅNG hat diese Art auch in Faeces vom Schwein nachgewiesen. KLIMMER und HAUPT weisen darauf hin, daß AYERS und Mitarbeiter aus Faeces vom Rind zwei Varianten des *Strept. bovis* (A und B) gefunden haben; der *Strept. bovis* war auch in den hinteren Teilen der Mundhöhle vorhanden; jedoch wurde der *Strept. bovis* niemals in saurer Milch gefunden.

Weitere Streptokokkenarten, die in der Milchwirtschaft eine Rolle spielen und vielfach in der milchbakteriologischen Literatur erwähnt werden, sind ferner der *Strept. cremoris*, *inulinaceus*, *liquefaciens*, *glycerinaceus*, *thermophilus* und einige andere.

Der *Strept. cremoris* wird von HENNEBERG als „typischer Milchpilz“ bezeichnet und von ihm für verwandt mit dem *Strept. „mastitidis“* gehalten. JENSEN ist sogar der Ansicht, daß „*Strept. cremoris* aus dem *Strept. mastitidis* entstanden ist“. Diese Ansichten müssen auf Grund der heutigen Kenntnisse auf diesem Gebiet als *nicht* zutreffend bezeichnet werden, da sich die Keime

doch in biochemischer und serologischer Hinsicht völlig verschieden verhalten. BÅNG fand diesen Keim im Kuhstall (Luftinfektion).

Der *Strept. inulinaceus*, den BÅNG aus Faecesproben von der Kuh mehrfach isolierte, ist nach JENSEN stets in saurer Milch vorhanden.

Der *Strept. liquefaciens* soll sich nach HENNEBERG häufig im Euter auffinden lassen. Nach WEIGMANN steht er dem *Strept. glycerinaceus* sehr nahe, eine Annahme, die nach den neuesten Ergebnissen über das serologische Verhalten beider Arten als zutreffend zu gelten hat (siehe weiteres hierüber S. 496). BÅNG konnte ihn in Kuh- und Kalbfaeces nachweisen.

Der *Strept. glycerinaceus* findet sich nach WEIGMANN und HENNEBERG meist im Käse.

Der *Strept. thermophilus* wird nach WEIGMANN am häufigsten in Milch angetroffen, die bei niedriger Temperatur pasteurisiert oder bei 40—50° aufbewahrt worden ist. Er kann sich auch gut im Emmenthaler Käse und im Yoghurt entwickeln (HENNEBERG). [Im Kefir dagegen sollen neben den Kefirknollen (Hefen, Kefirbacillen) zwei Streptokokkenarten: der *Strept. lactis* und *cremoris*, enthalten sein.] Der Keim wurde von KREIPE auch im Kuhpannen gefunden.

Schließlich erwähnen KLIMMER und HAUPT auf Grund von Untersuchungen von AYERS und seinen Mitarbeitern einen sog. *Strept. acidominimus*, den letztere vereinzelt in Faeces vom Rind sowie in der Milch fanden.

B. Biologie der saprophytischen Streptokokken

(nach den Untersuchungen der älteren Milchbakteriologen).

Die biologischen Eigenschaften der im vorstehenden Abschnitt aufgezählten Streptokokken sind von den bereits genannten Autoren, insbesondere von ORLA-JENSEN, WEIGMANN, HENNEBERG, BÅNG, auch von LÖHNIS u. a. schon ziemlich eingehend studiert und festgelegt worden. Die wichtigsten Charakteristika der in Frage kommenden Streptokokken werden von den älteren Milchbakteriologen folgendermaßen angegeben.

1. *Strept. lactis* (LISTER-LÖHNIS) = *Bacterium lactis acidum* (LEICHMANN), s. *Bacterium Güntheri*, s. *Strept. lacticus* (KRUSE), s. *Strept. acidum lactici* (GROTHENFELD). HENNEBERG hat empfohlen, dem Beispiel vieler folgend, den Namen „*Streptococcus lactis*“ anzunehmen, „obwohl die Zellen nur selten völlig rund sind“. Diese Art kommt in jeder sauren Milch in großer Menge in Form von *Diplokokken* (meist etwas länglich und nach den Enden zugespitzt) und in *kürzeren* oder *längeren Ketten* vor. Er ist also der *echte* Milchsäurestreptococcus. Der Umstand, daß die Einzelglieder der Diplokokken vielfach etwas gestreckt und an den Enden zugespitzt sind, hat nach WEIGMANN der Art anfänglich den Namen „*Bact. Güntheri*“ eingetragen. Selbst bei 10° bildet er noch lange Ketten. Seine Optimaltemperatur ist nach WEIGMANN 30° C, nach HENNEBERG liegt das Optimum bei 38° C. Das Temperaturmaximum für die Säurebildung liegt bei 45° (HENNEBERG). Durch eine viertelstündige Erhitzung auf 60—70° C wird der Keim abgetötet. Demnach übersteht dieser Mikroorganismus nicht Temperaturen, wie sie z. B. bei der gesetzlich anerkannten Dauerpasteurisierung der Milch in Deutschland angewendet werden.

Auf *Agar* und *Bouillon* wächst er bei 37° C gut. Sterile *Milch* wird bei Temperaturen zwischen 30—37° C gewöhnlich innerhalb 24 Stunden zur Gerin-

nung gebracht. Die Kokken liegen hier meist in Diploform zusammen; nicht selten haben die Zellen in Agarkulturen eiförmige Gestalt. In Milch sind sie an den Enden häufig zugespitzt.

WEIGMANN gibt an, daß der *Strept. lactis* gar nicht oder nur äußerst schwach Rohrzucker¹, ebenso Raffinose, Inulin und Stärke vergärt. Dagegen vergärt er sehr leicht Lävulose, Glucose und Mannose, schwächer Galaktose; ferner Dextrin und Salicin. Manche Stämme greifen auch Arabinose und Xylose an, manche nicht, manche nur die eine oder andere Pentosenart. Nach HENNEBERG werden Dextrose (am meisten), Milchzucker, Raffinose, Rohrzucker, Maltose, Galaktose, Lävulose und Dextrin gesäuert; dagegen *nicht* Arabinose, Xylose, Rhamnose, Trehalose, Inulin, Erythrit, Mannit und α -Methylglykosid. Manche Rassen sollen nach ORLA-JENSEN stärker Maltose als Milchzucker säuern, „ein Zeichen, daß sie nicht in Milch zu Hause sind“. Außerdem bildet diese Art aus Dextrose, Maltose und Milchzucker inaktive Milchsäure; Rohrzucker wird invertiert (HENNEBERG).

Man ersieht aus diesen Beschreibungen, daß gewisse Abweichungen, namentlich hinsichtlich der Vergärbarkeit, bei einzelnen Stämmen beobachtet worden sind.

2. *Strept. faecium* (Jensen). Er ist nach Henneberg leicht züchtbar, von 5 bzw. 10—50° C wachsend. In Milch erfolgt nur langsame Vermehrung, Casein wenig abbauend. „Je nach Rasse werden Arabinose gut, Xylose wenig gesäuert. Art der Milchsäure: rechts. Er greift ferner an (Tabelle nach ORLA-JENSEN bei HENNEBERG): Rhamnose, Rohrzucker, Milchzucker, Raffinose, Glycerin, Mannit, Sorbit.“

3. *Strept. glycerinaceus*. Er hat seinen Namen daher, weil Glycerin kräftig vergoren wird. Zwischen 10—45° C wächst dieser Keim bald als ausgesprochener Diplococcus, bald als Streptococcus; er widersteht häufig einer Erhitzung auf 70—75° C. Milch wird von ihm bei 30° erst nach mehreren Tagen zur Gerinnung gebracht. Außer Glycerin vergärt er noch Mannit und Sorbit, Inosit und Rhamnose. Nach HENNEBERG werden Pentosen nur von frischen Kulturen gesäuert. Casein wird wenig abgebaut.

4. *Strept. liquefaciens*. Diese Art steht nach Weigmann dem *Strept. glycerinaceus* sehr nahe. Sie verflüssigt Gelatine und peptonisiert Milch, bildet also zugleich Säure und Lab. Es kommt vor, daß sie sich im Euter selbst befindet und dann vorzeitige Milchgerinnung verursacht. Infolge der Peptonisierung wird die Milch bitter. Rohrzucker, Malzzucker und Milchzucker werden gesäuert. Arabinose, Raffinose, Inulin und Stärke sowie Glycerin und Sorbit sollen meist ebenfalls angegriffen werden.

5. *Strept. cremoris*. Diese Art läßt sich vom *Strept. lactis*, mit dem sie oft zusammen in saurer Milch vorkommt, gut unterscheiden. Sie wächst mehr in Ketten, die manchmal von beträchtlicher Länge sind. Die Einzelglieder sind kräftig. Die schönsten Ketten kommen nach HENNEBERG in Fleischbrühe und Milch zur Ausbildung. Das Maximum liegt vielfach bei 35° C. Auch bei 15° findet noch eine schnelle Säuerung in der Milch statt. Die Abtötungstemperatur liegt etwa bei 65—70° 15 Min. Viele Rassen sollen Casein lösen. Auf künstlichen Nährböden sterben die Stämme bald ab (im Gegensatz zum *Strept. lactis*, der

¹ Nach eigenen Beobachtungen säuern die meisten Lactis-Stämme sehr deutlich den Rohrzucker.

sich sehr gut auf zuckerfreien Nährböden fortzuchten läßt). Nach WEIGMANN und HENNEBERG neigen viele Stämme des *Strept. cremoris* zur Schleimbildung. Wenn die Milch sauer wird und gerinnt, hört die Schleimbildung auf. Von den Zuckerarten bevorzugt er Milchzucker. Trauben- und Fruchtzucker sowie Mannose werden gleich gut vergoren. Rohrzucker dagegen kaum, Maltose und Dextrin nur ausnahmsweise in etwas größerer Menge.

6. *Strept. thermophilus*. Als wärmeliebender Pilz wächst er sehr rasch bei 40—45° C, er gedeiht auch noch bei 50° C. Bei Zimmertemperatur wächst er dagegen meist langsam. Frische Kulturen sterben erst bei 80° in 15 Min. ab (HENNEBERG). Nach WEIGMANN wächst er am besten in Milch und geht beim Überimpfen von Agar zu Agar zugrunde. Caseinlösungsvermögen ist nicht beobachtet. Im Gegensatz zu *Strept. cremoris* vergärt er Rohrzucker sehr kräftig, Maltose und Mannose schlecht, Salicin nicht.

7. *Strept. bovis*. Nach Weigmann übersteht dieser Keim die Erhitzung auf 60°, nicht aber eine solche auf 65° C. Am besten soll er bei 35° wachsen, dagegen schon nicht mehr bei 22° C und darunter. In warmer Milch gedeiht er gut. Hier sind die Ketten im allgemeinen kurz und von einer dicken Kapsel umgeben. Er vergärt ausgesprochen gut Stärke und (bei guter Stickstoffquelle) selbst Inulin und Raffinose; Säurebildung aus Xylose, Rohrzucker, Milchzucker, Mannit; Casein auflösend. KLIMMER und HAUPT geben ebenfalls Vergärung von Raffinose an. In Lackmusmilch werden nur geringe Mengen Säure gebildet (leichte bis deutliche Rötung, aber keine Gerinnung). End-p_H in Milchzuckerbouillon etwa 4,6. Die Hämolyse erfolgt bei *Strept. bovis* in Form einer sehr feinen hämolytischen Zone, die nicht frei von roten Blutkörperchen ist. AYERS, JOHNSON und MUDGE unterscheiden noch zwei Varianten (A und B) je nach Unfähigkeit oder Fähigkeit Inulin zu spalten. Nach einer der KLIMMER- und HAUPTSchen Arbeit beigegebenen Tabelle vergären beide Varianten Salicin. In Milchzuckerbouillon wird ein End-p_H von etwa 4,5—4,6 erreicht. Natriumhippurat wird nicht gespalten.

8. *Strept. inulinaceus* (Jensen). Kommt in fast jeder sauren Milch vor. Die Kulturen sind schwer am Leben zu halten. Optimum liegt bei 30° C, aber auch bei 5° C besteht noch Wachstum. Diese Art säuert Rohrzucker, Malz- und Milchzucker, ferner Raffinose, Inulin, Arabinose, Xylose, Glycerin, oft auch Stärke, Mannit und Sorbit. Casein wird nicht abgebaut (HENNEBERG). Der *Streptococcus* ist wohl ziemlich bedeutungslos.

9. *Strept. acidominimus*. Dieser *Streptococcus*, der von den deutschen und dänischen Milchbakteriologen nicht besonders erwähnt wird, ist ziemlich inaktiv. Er vergärt Saccharose und teilweise Salicin. Milchzuckerbouillon säuert er wenig, End-p_H 6,1—6,4. Angeblich soll er α -Hämolyse bewirken (KLIMMER und HAUPT).

10. Weitere Arten und Übergangsformen. Außer den genannten Arten, deren wichtigste Vertreter im vorstehenden mit ihren kennzeichnenden Merkmalen aufgeführt sind, finden sich im Schrifttum nicht wenige Arten, in denen Streptokokken mit abweichenden Eigenschaften beschrieben sind. Immer wieder läßt sich feststellen, daß neben den „echten“ Formen *Zwischenformen* („atypische“) mit gewissen Abweichungen, namentlich in der „Zuckerreihe“, häufiger vorkommen. Die Natur kennt eben keine feststehenden Grenzen; nur allzu leicht kann eine Streptokokkenart je nach Herkunft, „Klima“ oder Standort in einem oder mehreren ihrer typischen Merkmale beeinflusst werden, woraus dann die

sog. „Übergangsstämme“ resultieren. Einige dieser beschriebenen Varianten sind z. B.: Strept. faecium-lactis (SACH), Strept. innocuus (LÖHNIS), ferner vom Strept. lactis etwas abweichende Formen wie der Strept. saccharo-lactis, raffinolactis, amylo-lactis und mannito-cremoris (ANNA-ORLA-JENSEN) u. a.

C. Betrachtungen zur Frage der Möglichkeit und Zweckmäßigkeit einer systematischen Einteilung der saprophytischen Streptokokken.

Wie wir sehen, haben sich bedeutende Milchwirtschaftler des In- und Auslandes, wie HENNEBERG und ORLA-JENSEN, durchaus mit Erfolg um eine systematische Einteilung der vielfach bei Tieren (bzw. in der Umwelt der Tiere) vorkommenden und namentlich in der Milchwirtschaft eine Rolle spielenden saprophytischen Streptokokken bemüht. Von manchen ist dieses System nicht oder nur mit einem gewissen Vorbehalt angenommen worden (KEITEL, DEMETER). Der Grund für diese gewissermaßen ablehnende Einstellung war für diese Versuchsansteller die Tatsache der verschiedentlichen Inkonstanz des Gärvermögens sowie die infolge des Vorkommens schwankender Eigenschaften angenommene Variabilität einzelner Arten. So wird von DEMETER mitgeteilt, daß Strept. lactis identisch mit Strept. faecium sei und daß der erstere nur als eine an die Verhältnisse in der Milch angepaßte Variation von Strept. faecium zu gelten habe. Eine systematische Einteilung wird von DEMETER daher für unmöglich gehalten.

Demgegenüber steht aber wohl die Mehrzahl der Versuchsansteller auf dem Standpunkt, daß eine systematische Einteilung doch möglich ist. Dieser Ansicht ist zweifellos zuzustimmen; ihr haben sich unter anderen auch BAUMANN und BÄNG angeschlossen. Die, wie S. 470 unter 10. ausgeführt, häufiger vorkommenden Übergangsformen, Abarten u. dgl. dürfen uns von diesem Ziel einer möglichst weitgehenden Eingruppierung nicht abhalten. Läßt sich doch immer wieder feststellen, daß die *größere Zahl* der aus den verschiedensten Materialien isolierten Streptokokken in *Arten mit ganz bestimmten biologischen Merkmalen eingruppiert* werden kann, vorausgesetzt natürlich, daß *ein wesentlicher Punkt hierbei beachtet* wird: das ist die *Anwendung gleichartig zusammengesetzter Nährböden und gleichbleibender Prüfungsverfahren*. In der Neuzeit hat auch die gründliche Erforschung der Biologie der Streptokokken immer mehr zu der Ansicht von der *weitgehenden Konstanz der Streptokokkenarten* und ihrer *Artverschiedenheit* geführt, nachdem man außer den sog. Zuckerarten zur Differenzierung der Streptokokken eine weitere Reihe von kulturellen, biologischen und insbesondere auch die *serologischen Verfahren* eingeführt hat. Um dieses Gebiet haben sich neben deutschen vor allem amerikanische und englische Bakteriologen verdient gemacht. Für die Einreihung sowohl saprophytischer als auch pathogener Streptokokken haben hier in erster Linie folgende Prüfungen bzw. Nährböden eine praktische Bedeutung erlangt: Gärvermögen (Kohlehydrate, mehrwertige Alkohole), Blutagar, Lackmusmilch, Methylenblausmilch, Äsculinspaltung, Natriumhippuratspaltung, auch der Einfluß von Galle bzw. gallehaltigen Nährböden, ferner die Prüfung des Wachstumsminimums sowie des Wachstums-optimums und schließlich das Wachstum auf höherprozentigem Salznährboden sowie stärker alkalischen Nährmedien.

Einen Fortschritt auf diesem lange Zeit hindurch verworrenen Gebiet haben uns in erster Linie Untersuchungen amerikanischer Forscher gebracht, die auch

im Institut des Verfassers in den letzten 2 Jahren aufgenommen und erweitert wurden. Das wesentlichste Ergebnis in dieser Beziehung ist die Erkenntnis, daß die *serologische Gruppendifferenzierung* geeignet ist, weitgehende Klärung zu schaffen, weshalb hierüber in dem bald folgenden Abschnitt II nähere Ausführungen gemacht werden sollen. Vorerst soll jedoch noch die „Enterokokkenfrage“ ein wenig kritisch erörtert werden.

D. Zur Frage der Identität der „Milchsäurestreptokokken“ mit den „Enterokokken“.

Auf diesem Gebiet hat bis in die neueste Zeit hinein ziemlich große Unklarheit geherrscht, weil bisher nie eindeutig die Frage geklärt wurde, ob zwischen den weit verbreiteten „Milchsäurestreptokokken“ oder „Milchstreptokokken“, die ja auch in der Außenwelt weit verbreitet sind, und den sog. „Enterokokken“, die seit Jahren in der Humanmedizin erhöhte Beachtung finden, irgendwelche Beziehungen bestehen.

Mit dieser Frage haben sich verschiedentlich schon die Milchbakteriologen und die Humanmediziner (insbesondere GUNDEL) kritisch befaßt. Es interessiert in diesem Zusammenhange besonders, ob es sich bei dem z. B. von GUNDEL näher beschriebenen *Enterococcus A* und *B* um bestimmte „Milchsäurestreptokokken“ handelt, insbesondere, ob einer dieser Typen mit dem *Strept. lactis* oder *faecium* und ähnlichen Arten identisch ist. Die Veterinärbakteriologen interessieren außerdem der *Strept. lactis* aus dem Grunde, weil im Schrifttum Angaben darüber vorliegen, daß z. B. dieser Keim bei Krankheitsprozessen der Tiere gefunden worden ist (RUDOLF). SEELEMANN sowie RUDOLF glauben ihn auch bei Mastitiden des Rindes festgestellt zu haben. Völlige Klarheit darüber, inwieweit die „Milchsäurestreptokokken“ mit den „Enterokokken“ (der Mediziner) identisch sind, bestand bis in die neuere Zeit noch nicht. Schuld hieran waren zweifellos die mangelnde Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Bakteriologen sowie die unterschiedlichen, zum Teil auch nicht ausreichenden Verfahren der Differenzierung. Hierauf weist auch SACH hin.

Das Durcheinander war besonders groß in bezug auf die Frage einer Identität der „Enterokokken“ der Mediziner und der „Milchsäurestreptokokken“ der Milchbakteriologen. Auffällig ist in diesem Zusammenhange, daß z. B. ORLA-JENSEN, HENNEBERG u. a. Milchbakteriologen der älteren Schule, die sich doch sehr eingehend und in ernster Weise mit dem Problem der Milch-, Darm-, Kot- und „Stall-Außenwelt“-Streptokokken befaßt haben, die Bezeichnung „*Enterococcus*“ überhaupt für *keine* Streptokokkenart anwenden.

Demgegenüber ist hervorzuheben, daß der „*Enterococcus*“, dessen Bezeichnung nach LEHMANN-NEUMANN von den Franzosen her stammt (THIERCELIN), in der medizinisch-bakteriologischen Literatur von jeher sehr häufig genannt worden ist — bis in die neueste Zeit hinein.

Bei dem „*Enterococcus*“ handelt es sich nach LEHMANN-NEUMANN um den früher von ESCHERICH als *Strept. ovalis* beschriebenen Mikroorganismus, der zumeist aus Darm und Harnwegen gezüchtet wurde. 2 Varianten werden beschrieben:

1. Kleine bis mittelgroße schwärzliche Kolonien mit weißlichem Zentrum; auf Blutagar wechselnd starke Vergrünung der Umgebung;

2. weißliche staphylokokkenähnliche Kolonien mit ziemlich starker Schwärzung des Blutagars.

AYERS betont auch die Verwandtschaft mit *Strept. lanceolatus* (C. f. H. 7, 486), „was nichts anderes besagt, da ja *Str. acid. lact.* und *Str. lanc.* nächst verwandt sind“ (LEHMANN-NEUMANN).

Mit solchen Angaben ist naturgemäß in der Differenzierung der Streptokokken nichts anzufangen, da sie in das tiefere Wesen etwa vorhandener oder fehlender Zusammenhänge nicht eindringen.

In neuerer Zeit hat nun GUNDEL versucht, in seiner „Typenlehre“ (1934) etwas mehr Klarheit in diese verworrenen Verhältnisse zu bringen. Er rechnet die „*Enterokokken* (Darmstreptokokken)“ zu seiner Hauptgruppe B: „*Labile*“ *Stämme*, die vor allem die sog. „pleomorphen“ Streptokokken, zu denen außerdem noch die *Mund-* und *Milchstreptokokken* gehören, umfaßt. Die Angehörigen dieser Gruppen bzw. Untergruppen sollen gleichzeitig nichthämolytische Streptokokken sein (MACLEOD). GUNDEL stützt sich also bei dieser Art der Einteilung auf den *Fundort*, womit er bis zu einem gewissen Grade dem Beispiel des Engländers gefolgt ist.

Nun ist der „*Enterococcus*“ auch mit dem *Strept. viridans* in Zusammenhang gebracht worden, was daraus hervorgeht (GUNDEL), daß SCHOTTMÜLLER früher (1903) einmal neben einer Darstellung des „echten“ *Viridans-Streptococcus* Beschreibungen typischer *Enterokokken* und *Mundstreptokokken* gegeben hat. Hierdurch ist auch eine Unklarheit hinsichtlich der *Viridans-Streptokokken* angerichtet worden. Nach dem einen Autor finden sie sich sehr selten, nach dem anderen nahezu ubiquitär verbreitet (GUNDEL). Manche haben auch alle Streptokokken, die irgendeinen grünlichen Hof auf der Blutplatte zeigten, als „*Viridans*“-Streptokokken angesprochen. GUNDEL dagegen hält ihn für einen „wohl charakterisierten Mikroorganismus“. Er gibt zwar zu, daß Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose gegenüber manchen Vertretern der anhämolysierenden Streptokokken bestehen, hält aber trotzdem eine sorgfältige Trennung für erwünscht, für die nach seiner Ansicht unter anderem das „fast regelmäßige oder doch sehr häufige Vorkommen der ihnen ähnlichen und vielfach mit ihnen identifizierten *Mund-* und *Darmstreptokokken* des Typus A“ spricht.

Zur Differenzierung der „*Enterokokken*“ und „*Milchstreptokokken*“ stellte nun GUNDEL weiterhin fest, daß eine sichere Grenze zwischen beiden *nicht* zu ziehen ist. Nach seiner Ansicht können aber auch nicht — ohne Kenntnis des Fundortes — die in der Mundhöhle auftretenden Typen der *Mundstreptokokken* von den „*Darm*“- oder „*Milch*“-Streptokokken unterschieden werden. Weiterhin sollen die „pleomorphen“ Streptokokken auf den gebräuchlichen Nährböden in 2 Erscheinungsformen oder Typen wachsen. Der Typus A ist auf Blutagar charakterisiert durch zarte schwärzliche, kleine bis mittelgroße Kolonien mit weißlichem Zentrum und wechselnd starker, meist aber geringer Vergrünung des Nährsubstrats. Der andere, Typus B, soll dagegen ein erheblich üppigeres Wachstum zeigen: meist weißliche, fast staphylokokkenähnliche, seltener verhältnismäßig üppige grauschwärzliche Kolonien, die alle durch einen zarten schwarzen Saum ausgezeichnet sind; Typ B wächst auf Agar relativ üppig. Allerdings gibt es, so stellt GUNDEL fest, zwischen beiden Typen zahlreiche Übergänge.

Die Darmstreptokokken des Menschen („Enterokokken“) müssen nach ihrem biologischen Verhalten, meint GUNDEL, ohne Zweifel der früheren Bakteriengruppe der „Milchsäurestreptokokken“ (*Strept. lacticus*, *Strept. acidi lactici*) zugerechnet werden. Diese Gruppenbezeichnung lehnt GUNDEL jedoch ab, „da die mit dieser Namensgebung verbundene biologische Leistung nicht immer deutlich ist, gelegentlich sogar fehlen kann“. An allen Fundorten: Mund, Darm, Milch — kommen beide Typen vor. In der Mundhöhle und in den oberen Darmabschnitten überwiegt der Typus A, in den unteren Darmabschnitten und in der Milch der Typus B. Nach GUNDEL'S Ansicht steht uns bisher keine mikrobiologische Methode zur Verfügung, nach der mit Sicherheit diese pleomorphen Streptokokken nach ihrem Fundort zu differenzieren sind.

„Es scheint so zu sein, daß sie sich nach längerem Aufenthalt an den genannten Stellen ihrem Standort ein wenig anpassen und daß sich derart gewisse Spielarten und Standortmodifikationen herausbilden, so daß man solche nach genügender Einarbeitung mit einiger Sicherheit beispielsweise den Mundstreptokokken des Typus A oder den Darmstreptokokken des Typus B zurechnen kann“ (GUNDEL).

„So finden wir also pleomorphe Streptokokken regelmäßig in der Milch, in den oberen Atemwegen des Menschen und im Magen-Darmkanal von Mensch und Tier“ (GUNDEL).

Diese Gruppe von Streptokokken hat nun in den letzten Jahren das steigende Interesse der Kliniker und Mikrobiologen auf sich gelenkt, nachdem — zuerst wohl durch die Franzosen — festgestellt worden ist, daß diese Organismen eine ätiologische Rolle bei einer ganzen Reihe von entzündlichen Prozessen spielen. In Deutschland wollte SCHMITZ die Enterokokken bereits 1913 als Krankheitserreger anerkannt haben. In den späteren Jahren mehrten sich diese Nachrichten und heute ist es eine wohl kaum bestrittene Tatsache, daß die „Enterokokken“ bei Erkrankungen der Gallenwege, bei Peritonitiden, Appendicitis, bei Entzündungen anderer Darmabschnitte sowie bei Infektionen des uropoetischen Systems (meist Typus B) eine nicht unbedeutende Rolle spielen. Auch Mischinfektionen mit Colibakterien sind häufig.

GUNDEL weist sodann darauf hin, daß Enterokokken von vielen Autoren als Erreger von Septicämien gar nicht selten aus dem strömenden Blute gezüchtet worden sind. Eine derartige Sepsis kann sich z. B. von den vorher genannten primären Entzündungsherden aus entwickeln. Schließlich sind die Enterokokken in den letzten Jahren verhältnismäßig oft auch noch als Erreger von Endokarditiden beschrieben worden.

Wegen der von humanmedizinischer Seite mehrfach angedeuteten engen Beziehungen zwischen den „Enterokokken“ und den „Milchstreptokokken“ oder „Milchsäurestreptokokken“ soll auch hierüber die Ansicht eines maßgeblichen Mediziners, wie es GUNDEL ist, angeführt werden. Es erscheint dies angebracht wegen der im folgenden mitgeteilten Stellungnahme der Milchbakteriologen zu dem reichlich verwickelten Problem. GUNDEL sagt selbst, daß die unter der Bezeichnung „Milchstreptokokken“ zusammengefaßten Mikroorganismen in der klinischen Medizin sehr stiefmütterlich behandelt worden sind. Man erkennt dies ja schon aus den bisherigen Betrachtungen sowie ferner aus der Art der Bestimmung und Bezeichnung in der „Bakteriensystematik“ von LEHMANN-NEUMANN. Fehlen doch hier z. B. die von ORLA-JENSEN, WEIGMANN, HENNEBERG und anderen milchwirtschaftlichen Bakteriologen aufgeführten und bereits eingehend besprochenen Arten, wie z. B. *Strept. faecium*, *glycerinaceus*, *cremoris*, *thermophilus*, *bovis* usw. völlig, obwohl die verschiedenen Mikro-

biologen ihre Streptokokkenstämme sämtlich gewissermaßen aus dem gleichen Material gewonnen haben, nämlich Darm, Faeces und Milch. Wie unklar in dieser Beziehung die Verhältnisse noch liegen, geht schon aus der Bemerkung GUNDELS hervor, es sei viel darüber geschrieben worden, daß die „Milchsäurestreptokokken“ auch in menschlichen Krankheitsprozessen eine wichtige Rolle spielen. „Systematische Untersuchungen haben aber gezeigt, daß es sich hierbei durchweg um die verschiedenen Erscheinungsformen der Mundstreptokokken und der Darmstreptokokken handelt. Zwar ist eine sichere Unterscheidung zwischen diesen einzelnen ‚Typen‘ nicht möglich, es beherrscht unsere Differenzierung die Berücksichtigung des Fundortes, jedoch glauben wir hierzu berechtigt zu sein, da es immer noch richtiger ist, bei aus dem Darmkanal des Menschen gezüchteten pleomorphen Streptokokken von Enterokokken zu sprechen als von Milch- oder Milchsäurestreptokokken, von denen sie zwar möglicherweise abstammen, über deren tatsächliche Beziehungen wir aber in jedem einzelnen Fall naturgemäß nichts Sicheres sagen können.“ Diese Einstellung gibt GUNDEL Veranlassung, über die pathogene Bedeutung der Milchstreptokokken für den Menschen nichts Näheres zu berichten, „obwohl gerade in neuerer Zeit von amerikanischer Seite auf die Beziehungen zwischen dem gehäuften Auftreten von Anginen und Milchstreptokokken hingewiesen wird“. Hiermit wird ein weiteres Problem in die Betrachtungen hineingezogen, das mit dem Vorstehenden sicher nicht zusammenhängt; denn bei diesen „Milchstreptokokken“, die mit Anginen des Menschen in einem Zusammenhang stehen, handelt es sich um biologisch ganz andere Arten, die mit den vorigen („Milchsäurestreptokokken, Enterokokken“) nichts zu tun haben, sondern einer ganz anderen Gruppe angehören, nämlich der Gruppe der echten hämolysierenden pathogenen Streptokokken, über die S. 489 ff. Näheres gebracht werden wird.

Es ist nun äußerst lehrreich, die Stellungnahme jüngerer *milchwirtschaftlicher Bakteriologen* zu dem Problem der Identität der „Milchsäurestreptokokken“ mit den „Enterokokken“ kennenzulernen.

Mit dieser Frage hat sich SACH (ein Doktorand HENNEBERGS in Kiel) näher auseinandergesetzt. Bei seinen Prüfungen wurden nicht nur die verschiedensten, dem Milchbakteriologen geläufigen „Milch“- und „Milchsäure“-Streptokokken, sondern auch von GUNDEL bezogene Enterokokkenstämme berücksichtigt und miteinander verglichen. Nach ihm ist KRUSE der erste gewesen, der den Enterococcus THIERCELINS mit dem in der Milch gefundenen Strept. lacticus für identisch angesprochen hat. Er weist darauf hin, daß vor allem das Fehlen einer groß angelegten Systematik und der Mangel einer allgemein angewandten Untersuchungsmethodik eine gemeinsame Auffassung über die in Rede stehende Gruppe sehr erschwert haben. Dies beweise die Durchsicht sowohl der medizinischen als auch der milchbakteriologischen Literatur. „So lange es immer noch unklar ist, was unter einem Milchsäurestreptococcus und einem Enterococcus zu verstehen ist, so lange muß auch noch das Problem der Arteinheit oder Artverschiedenheit ungeklärt bleiben.“

Schon WIRTH, der als einer der ersten eine Unterteilung der Milchsäurestreptokokken gefordert hat, dürfte die Überzeugung gehabt haben, daß diese Streptokokken sich doch recht unterschiedlich verhalten. MEYER und SCHÖNFELD haben die Milchsäurestreptokokken in 2 Gruppen aufzuteilen versucht, von denen die eine den Enterokokken näher steht und durch Äsculinspaltung

und Thermoresistenz charakterisiert ist, während die andere mit dem Mundstreptococcus (*Strept. viridans*) verwandt sein soll. Sie sagen auch, daß sich bei Erkrankungen in verschiedenen Organen Keime finden, die den Enterokokken des Darms gleichen oder ihnen ähnlich sind. Ich stelle hierzu vorweg fest, daß es sich bei diesen Keimen vermutlich um den *Strept. faecium* und verwandte Arten handelt.

Zuzustimmen ist SACH unbedingt, wenn er sagt, daß es nicht angängig sei, alle aus Milch isolierten Streptokokken einfach als *Strept. lactis* und alle im Darm vorkommenden als Enterokokken zu bezeichnen, wie es vielfach geschehen ist. Hierdurch müssen sich naturgemäß Überschneidungen ergeben, da Milchsäurestreptokokken oftmals aus dem Kuhkot, d. h. aus dem Kuhdarm, in die Milch gelangen. SACH läßt es dahingestellt, ob die Benennung „Enterokokken“ eine sehr glückliche ist. Vermutlich ist sie es nicht, wie wir noch sehen werden. Von seinem Standpunkt (des Milchbakteriologen) hält SACH eine scharfe Unterscheidung zwischen dem gewöhnlichen Sauermilchstreptococcus (d. h. *Strept. lactis*, ORLA-JENSEN) und dem gewöhnlichen Darmstreptococcus (d. i. der *Strept. faecium*, ORLA-JENSEN) für erforderlich; der letztere soll häufig der „Enterococcus der Mediziner“ sein. Insofern wäre die Bezeichnung „Enterococcus“ ganz überflüssig, als der *Strept. faecium* und einige Unterarten recht typische Merkmale aufweisen (s. S. 530). Daß SACH mit seinen Gedankengängen durchaus auf dem richtigen Wege war, haben neueste Untersuchungsergebnisse von SEELEMANN und NOTTBOHM gezeigt.

Schon die Untersuchungen von SACH haben zur Entwirrung auf diesem Gebiet beigetragen; sie sind aber zu wenig beachtet worden. Er hat nämlich für seine Prüfungen sowohl Streptokokkenstämme aus Milch, ferner aus Faeces Gesunder und Kranker isoliert und mit GUNDELSchen Enterokokkenstämmen verglichen, wobei auch die von den Milchbakteriologen (ORLA-JENSEN, HENNEBERG) geübte Differenzierungstechnik Verwendung fand. Es ergab sich hierbei folgendes: Die aus Milch (bei 30° C) isolierten Stämme waren größtenteils Angehörige des *Strept. lactis* (ORLA-JENSEN); ein kleinerer Teil sog. „atypischer“ Stämme war nach dem System ORLA-JENSEN schwer einzureihen. Vereinzelt wurden auch Typen gefunden, die die Eigenschaften des *Strept. cremoris* und *inulinaceus* aufwiesen. Anders verhielt es sich jedoch mit den Streptokokken aus Milch, die bei 37° C ihr optimales Wachstum hatten. Kein einziger entsprach mit Sicherheit dem *Strept. lactis*! Sie zeigten vielmehr eine Reihe von Merkmalen, die eine besondere Unterteilung dieser Stämme erforderten. So ist der sonst nicht genannte *Strept. „faecium-lactis“* (SACH) entstanden, da bei diesen Stämmen manche Eigenschaften, wie Arabinosevergärung, Hitzeresistenz, 37° C-Optimaltemperatur für *Strept. faecium*, andere für *Strept. lactis* charakteristisch waren. Unter anderem wurden aus der Milch auch Stämme isoliert, die überhaupt die Milch nicht säuerten und dicklegten; es braucht demnach nicht jeder „Milch“-Streptococcus auch ein „Milchsäure“-Streptococcus zu sein!

Die aus Faeces Gesunder von SACH isolierten und näher bestimmten Streptokokken erwiesen sich als *Strept. faecium*- und *thermophilus*-Typen. Nach dem Bestimmungsverfahren der Mediziner mußten sie als dem GUNDELSchen Typ des Enterococcus B angehörig bezeichnet werden. Eine dritte Gruppe umfaßte den *Strept. glycerinaceus* (wiederum Typ B des Enterococcus). Die vierte Gruppe gehörte dem *Strept. faecium-lactis* an, der schon aus Milch bei 37° C isoliert

worden war. Neben Dextrose, Maltose, Lactose, Mannit und Salicin wurden fast regelmäßig Saccharose und Sorbit gesäuert. Das Verhalten Dextrin und Glycerin gegenüber war nicht einheitlich. Die Hälfte der Stämme säuerte Arabinose schwach, die andere überhaupt nicht. Raffinose und Inulin wurden nur von ganz wenigen Stämmen gesäuert. Keiner verflüssigte Gelatine oder baute Casein ab. Morphologisch waren Diploformen überwiegend. Bemerkenswerterweise überstanden alle diese Stämme 60° eine halbe Stunde. Ein Teil der Stämme veränderte Lackmusmilch typisch (wie *Strept. lactis*). Auf der Blutplatte zeigte sich 12mal der γ -Typ und 2mal eine α -Hämolyse. Äsculin wurde wie bei *Strept. faecium* stark gespalten. Auch diese Stämme gehörten GUNDELS Typ B an.

Eine andere Gruppe von Stämmen stand zum Teil dem *Strept. thermophilus* nahe; sie gehörten teils zum Typ A, teils zum Typ B des *Enterococcus*. Sodann konnten schließlich mehrere Stämme als *Strept. liquefaciens* angesprochen werden; nach GUNDEL waren sie dem Typ B zuzurechnen. Einige die Milch dicklegende Stämme waren sonst dem Typ A ähnlich.

Die SACH von GUNDEL überlassenen 33 Enterokokkenstämmen (aus menschlichen Organen isoliert) verhielten sich nun im einzelnen folgendermaßen: 6 Typ B-Stämme wurden als *Strept. faecium-lactis* bestimmt, 2 weitere Typ B-Stämme zeigten hiervon gewisse Abweichungen, 2 entsprachen dem *Strept. liquefaciens* (nach GUNDEL Typ B-Enterokokken). Diese Gruppen waren auch als echte Milchsäurestreptokokken anzuerkennen. Eine 4. Gruppe von Stämmen ließ sich jedoch nicht unter die Milchsäurestreptokokken einreihen, sie baute die Milch restlos ab und stimmte bis zu einem gewissen Grade mit den von HENNEBERG aus Milch gezüchteten alkalibildenden Streptokokken überein. Von GUNDEL waren sie als Enterokokken Typ B bezeichnet, waren aber *keine* echten Milchsäurestreptokokken! Eine weitere Gruppe von 5 Stämmen veränderte die Lackmusmilch gleichfalls nicht, verhielt sich aber sonst mit geringen Abweichungen ziemlich gleich. 2 Stämme konnten in den Typ B, die anderen in den Typ A der Enterokokken eingereiht werden bzw. waren sie diesem ähnlich.

Zusammenfassend läßt sich also nach den SACHSchen Untersuchungen feststellen, daß von den in menschlichen Faeces und Organen vorkommenden Streptokokken die Mehrzahl dem *Strept. faecium* bzw. einer Zwischenform, dem *Strept. faecium-lactis*, dem *Strept. glycerinaceus* und *liquefaciens* sowie dem *Strept. thermophilus* angehört. *Strept. lactis* wurde also *nicht* gefunden. Demnach sind die „Enterokokken der Mediziner“ nichts anderes weiter als in der Hauptsache die 4 genannten *Milchsäurestreptokokkenarten*, wozu außerdem noch eine Reihe von atypischen bzw. Übergangs- oder Zwischenformen kommt, von denen ein Teil sogar die Milch nicht säuert, also nicht zu den echten Milchsäurestreptokokken zu rechnen ist. Somit hat auch GUNDEL mit seiner Behauptung, zwischen den Milchsäurestreptokokken und Enterokokken beständen außerordentlich enge Beziehungen, durchaus Recht gehabt. Die Ansicht von MEYER und SCHÖNFELD bzw. von MEYER, es könne von einer völligen Identität der Milchsäurestreptokokken in ihrer Gesamtheit mit Enterokokken nicht die Rede sein oder „es ist widersinnig, die Enterokokken mit den Milchsäurestreptokokken zu identifizieren“, ist also weder ganz richtig noch ganz falsch. Die Enterokokken sind eben zum überwiegenden Teil doch *Milchsäurestreptokokken*, die sich, wie die systematischen Untersuchungen von SACH gezeigt haben, recht gut in das Klassifizierungsschema der Milchbakteriologen einreihen lassen. *Nur der echte Strept. lactis ist nicht darunter!* Diese Tatsache stimmt auch mit der Beobachtung überein, daß der *Strept. lactis* bei keinem untersuchten Lebewesen

als Darmbewohner gefunden wurde (BÅNG). Dieser Autor stellte auch fest, daß Enterokokken ohne Schwierigkeiten im Kuhstall isoliert werden konnten; niemals aber waren diese Strept. lactis-Typ oder wandelten sich in Milch in diese Art um.

II. Die Klärung der Streptokokkeneinteilung und Streptokokkenbiologie auf Grund neuzeitlicher Forschungsergebnisse.

Die vorstehenden Ausführungen haben folgendes bewiesen: 1. Eine vollständige Klärung hinsichtlich Einteilung und Unterscheidung der zahlreichen Streptokokkenarten ist bei Anwendung der bisher meist üblichen, vorwiegend kulturellen Methoden nicht möglich. 2. Eine ganze Reihe von Streptokokken, so namentlich solche, die bei Tieren und in tierischen Produkten (Milch und Milcherzeugnissen) oder im Zusammenhang mit der Haustierhaltung und deren Umwelt nachgewiesen werden können, werden auch beim Menschen oder in menschlichen Ausscheidungen gefunden und besitzen allem Anschein nach nicht nur rein saprophytischen Charakter, sondern können doch wohl unter gewissen Bedingungen auch eine pathogene Rolle spielen.

Eine besonders interessante Gruppe stellen in dieser Beziehung gewisse „Milch“- bzw. „Milchsäure“-Streptokokken dar, die von den deutschen Medizinern gewöhnlich als „Enterokokken“ bezeichnet worden sind. Ihre Bedeutung bei Infektionen der Tiere ist, das sei hier im voraus bemerkt, noch weniger beachtet worden; auch fehlt es im Einzelfalle an genauen Bestimmungen. Über sog. „Enterokokkeninfektionen“ kann man — im Gegensatz zur Humanmedizin — im veterinärmedizinischen Schrifttum kaum etwas finden (Ähnliches gilt auch hinsichtlich der Pneumokokkeninfektionen bei Tieren).

Bevor gezeigt wird, mit welchen Methoden nach neueren Erkenntnissen am zweckmäßigsten und klarsten eine weitgehend genaue und auch praktisch verwertbare Eingruppierung nicht nur der saprophytischen, sondern auch der bei Tieren vorkommenden pathogenen Streptokokkenarten möglich ist, erscheint es erforderlich, die wissenschaftlichen Grundlagen bzw. die Entwicklung dieser von deutscher Seite bisher noch verhältnismäßig wenig beachteten Verfahren zu behandeln: Es ist das die Möglichkeit der *serologischen Gruppendifferenzierung*, die als höchst wertvoll und praktisch bedeutsam für die Klärung der Streptokokkeneinteilung bezeichnet werden muß; sie besitzt meiner Anschauung nach größeren Wert als die später noch erwähnte Typendifferenzierung.

A. Die Bedeutung bestimmter serologischer Verfahren für die Differenzierung der Streptokokken.

Allgemeines.

Die Bemühungen, bestimmte Bakterienarten und -gruppen mit Hilfe serologischer Verfahren genauer zu definieren und einzureihen, haben schon auf verschiedenen Gebieten der Mikrobiologie zu bedeutsamen Fortschritten geführt. Diese serologische Differenzierung hat insbesondere bei pathogenen Arten unsere Kenntnisse über ätiologische und epidemiologische Fragen wesentlich erweitert und auch zu Erfolgen auf therapeutischem Gebiet beigetragen.

Auch bei den Streptokokken sind schon vor Jahren zahlreiche Versuche zu einer serologischen Differenzierung unternommen worden, die aber lange Zeit

zunächst keine befriedigenden Ergebnisse brachten. Erst im letzten Jahrzehnt sind hier ganz erhebliche und, wie gezeigt werden wird, sehr eindeutige Resultate erzielt worden, an deren Gewinn in erster Linie amerikanische und englische Autoren beteiligt gewesen sind. Es ist auffällig, wie wenig man diese Ergebnisse von deutscher Seite beachtet hat.

Wenn auch diese Fortschritte noch keine restlose Eingruppierung jeder einzelnen Streptokokkenart zulassen, so haben sie doch so erfreuliche und weitgehende Klarheit in das Gebiet der Streptokokkensystematik hineingebracht, daß es zweckmäßig erscheint, diese neueren Forschungsergebnisse ausführlicher zu behandeln und zu besprechen.

Im folgenden soll daher auf Methodik, Klassifizierung und Bestimmung der bei den Tieren vorkommenden Streptokokken unter Berücksichtigung ihres serologischen Verhaltens ausführlicher eingegangen werden. Es wird auch gezeigt werden, daß die serologischen Verfahren gerade für die schon S. 476 behandelte Frage einer Differenzierung der „Milch“- , „Milchsäurestreptokokken“ und „Enterokokken“ von höchster Bedeutung sind. Da die „Enterokokken“, wie schon aus dem Abschnitt I D, S. 472, hervorgeht, nach den heutigen Erfahrungen — wenigstens beim Menschen — ziemlich sicher pathogene Wirkungen zu entfalten vermögen, die mit aller Wahrscheinlichkeit auch bei den Tieren unter Umständen auftreten können, müssen im Rahmen dieser Ausführungen auch die beim Menschen vorkommenden Streptokokken berührt werden. Ferner gibt es noch andere Streptokokken, die sowohl eine tier- als auch menschenpathogene Rolle spielen, so vor allem die große Gruppe der hämolysischen Streptokokken.

Zu Differenzierungsversuchen sind sowohl die *Agglutination* wie die *Komplementbindung* als auch die *Präcipitation* herangezogen worden. Wie unter anderem auch *eigene* Erfahrungen gezeigt haben, dürfte von den 3 Verfahren die *Präcipitation* die größte praktische Bedeutung erlangt haben und insbesondere für die Eingruppierung und Bestimmung der meisten wichtigen saprophytischen und pathogenen Streptokokken der Tiere und des Menschen hervorragend geeignet sein. Sie soll daher den Hauptteil des nachstehenden Kapitels umfassen und entsprechend ihrer Wichtigkeit an erster Stelle ausführlich behandelt werden.

1. Die Präcipitation.

Die grundlegenden Versuche über die Methoden der serologischen Streptokokkendifferenzierung sind fast ausschließlich von amerikanischen Autoren angestellt worden.

Es ist das *besondere Verdienst* meines Mitarbeiters НОТТВОИМ, das diesbezügliche umfangreiche, meist ausländische Schrifttum gründlich studiert und als einer der ersten die deutsche Wissenschaft auf die Bedeutung der serologischen Gruppendifferenzierung mit Hilfe der Präcipitation aufmerksam gemacht zu haben.

Von besonderer Wichtigkeit für das Gelingen der Einteilung der meisten, auch die deutschen Bakteriologen interessierenden Streptokokkenarten mit Hilfe der Präcipitation waren die Arbeiten der Amerikaner über den *Aufbau* bzw. die *Struktur* der *Streptokokkenantigene*.

a) **Die Struktur der Streptokokkenantigene.** Durch die Arbeiten von ZINSSER (1921), ZINSSER und PARKER (1923) war an verschiedenen Bakterienarten, wie Streptokokken, Staphylokokken, Meningokokken, Influenzabakterien und auch Tuberkelbakterien gezeigt worden, daß Bakterienextrakte, die von koagulierbaren und nichtsäurelöslichen Proteinen befreit waren, mit nach bestimmten Verfahren hergestellten Immunsereen von Kaninchen eine deutliche spezifische Präcipitation ergaben. Diese Substanz wurde als „residue-antigen“ bezeichnet. Von MUELLER, WAYMANN und ZINSSER (1923—24) wurde dann nachgewiesen (zit. nach NOTTBOHM), daß diese präcipitierende Substanz nur einen geringen Stickstoffgehalt aufwies. Es gelang zuerst, durch Präcipitation mit dem „residue-antigen“ hämolytische Streptokokken von den Viridans-Streptokokken zu trennen.

Nähere Aufklärung über das „residue-antigen“ brachten dann die Arbeiten von AVERY und HEIDELBERGER (1923, 1925) über die Struktur des Pneumokokkenantigens. Sie vermochten nämlich aus Pneumokokken eine absolut typenspezifische Substanz darzustellen, deren chemische Struktur geklärt werden konnte. Diese für jeden Typ besonders charakteristische Substanz erwies sich als ein Polysaccharid (NEUFELD und SCHNITZER). Außerdem enthielten die Pneumokokken aber auch noch ein *Nucleoprotein*, das in naher verwandtschaftlicher Beziehung zu den bei anderen Kokkenarten vorkommenden Nucleoproteinen zu stehen schien.

LANCEFIELD (1935) trennte aus Extrakten des *Strept. viridans* das Nucleoprotein von der typenspezifischen Substanz nach einem ähnlichen Verfahren, wie es AVERY und HEIDELBERGER bei den Pneumokokken angewendet hatten. Diese typenspezifische Substanz erwies sich als ein Kohlehydrat und präcipitierte noch mit dem homologen Serum in einer sehr hohen Verdünnung. Mit Hilfe des Nucleoproteinextraktes war es nicht möglich, eine Differenzierung der einzelnen Typen der Viridans-Streptokokken vorzunehmen. Die Präcipitation mit dem typenspezifischen Kohlehydrat dagegen ergab die Möglichkeit einer Typendifferenzierung, die mit den Ergebnissen der Agglutination übereinstimmte. LANCEFIELD bezeichnete das nichtspezifische Nucleoprotein mit „P“ und das typenspezifische Kohlehydrat mit „S“. Die von LANCEFIELD (1928) nach dem gleichen Verfahren aus hämolytischen Streptokokken hergestellten Extrakte erwiesen sich nicht als typenspezifisch, sondern zeigten gruppenspezifischen Charakter.

Zur Gewinnung dieser Extrakte aus hämolytischen Streptokokken erwies sich Salzsäure in Konzentration von $n/20$ bis $n/40$ als geeignet. Durch 15—20 Min. langes Kochen mit der Salzsäure wurden die nichtspezifischen Nucleoproteine ausgefällt und im Extrakt ließ sich dann sowohl eine gruppenspezifische als auch eine typenspezifische Substanz nachweisen. Letztere konnte durch 95%igen Alkohol aus dem Extrakt ausgefällt werden; sie erwies sich bei einigen untersuchten hämolytischen Streptokokkenstämmen menschlichen Ursprungs als ein Protein (von LANCEFIELD mit „M“ bezeichnet) mit einem Stickstoffgehalt von 14,6%. Bei einigen untersuchten Stämmen des *Strept. agalactiae* war die typenspezifische Substanz wie bei den Viridans-Streptokokken ein Kohlehydrat (von LANCEFIELD mit „S“ bezeichnet). Die mit absolutem Alkohol aus dem Extrakt ausgefällte gruppenspezifische Substanz bestand zu 28% aus reduzierenden Zuckern mit einem Stickstoffgehalt von 4,2%. Die durch Säurehydrolyse gewonnenen typen- und gruppenspezifischen Extrakte hatten, wie Immunisierungsversuche zeigten, keinen Antigencharakter, waren also Haptene. Die Tatsache, daß die durch Säurehydrolyse isolierten gruppen- und typenspezifischen Substanzen Haptene darstellen, wurde auch von MUDD, CZARNETZKI, LACKMAN und PETTIT nachgewiesen.

Schon vor Jahren (1928) hat FULLER zur Gewinnung des gruppenspezifischen Kohlehydrates vom Strept. pyogenes haemolyticus noch ein anderes Verfahren angegeben; es besteht darin, daß die Streptokokken zunächst bei 150° im Ölbad in Formamid gelöst, alsdann zuerst die Eiweißkörper durch Salzsäure-Alkohol und dann die Kohlehydrate durch Aceton gefällt werden. Die ausgefallten Kohlehydrate schwemmte er dann in physiologischer Kochsalzlösung wieder auf und verwendete sie zur Präzipitation.

NOTTBOHM stellt *zusammenfassend* über die *Struktur des Streptokokkenantigens* auf Grund des Schrifttums folgendes fest:

Die Streptokokken enthalten einen Eiweißkörper, der wahrscheinlich ein *Nucleoprotein* darstellt (in der amerikanischen Literatur jedoch als „Nucleoprotein“ bezeichnet). An diesem haftet bei allen Streptokokken eine Substanz mit typenspezifischem Charakter. Letztere wurde bei Stämmen des Strept. pyogenes haemolyticus menschlichen Ursprungs auch als Eiweißkörper („M“-Substanz nach LANCEFIELD), beim Strept. viridans und beim Strept. agalactiae als Kohlehydrat („S“-Substanz nach LANCEFIELD) erkannt. Außerdem ist bei zahlreichen Streptokokken an den Eiweißkörper eine Substanz mit gruppenspezifischem Charakter gebunden. Diese („C“-Substanz nach LANCEFIELD) erwies sich bei den bisherigen Untersuchungen stets als ein *Kohlehydrat*. Beide lassen sich durch Säurehydrolyse oder durch Formamid von dem Eiweißkörper trennen. Auf dem Nachweis der gruppenspezifischen Substanz beruht die *Einteilung der Streptokokken in Gruppen*, deren Benennung von LANCEFIELD (1933, 1934) stammt.

b) **Die Herstellung der Streptokokkenantigene.** Nach den vorliegenden Erkenntnissen über die Struktur der Streptokokkenantigene ist das Verfahren zur Herstellung für die Präzipitation bei allen Stämmen im wesentlichen dasselbe. NOTTBOHM kommt auf Grund vergleichender Untersuchungen an Hand des Salzsäureantigens (LANCEFIELD) und des Formamidantigens (FULLER) zu dem Ergebnis, daß die Methode von FULLER zur Gewinnung gruppenspezifischer Antigene den Vorzug verdient. Nach dieser Methode lassen sich, wie auch SEELEMANN festgestellt hat, von den meisten wichtigen Streptokokken des Tieres (und auch des Menschen) brauchbare Antigene herstellen. Die HCl-Antigene ergeben häufiger unspezifische bzw. undeutliche Reaktionen.

In *meinem* Institut wird bei der *Herstellung der Streptokokkenantigene* folgendermaßen verfahren:

Man geht von einer etwa 18—24 Stunden alten Kultur in Traubenzuckerbouillon aus. Der aus etwa 10 ccm Kultur durch Zentrifugieren gewonnene Streptokokkenbodensatz wird einmal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, wieder zentrifugiert und in 0,3 ccm Formamid bei 150—160° im Ölbad gelöst. Nach 10—15 Min. langem Erhitzen erhält man in der Regel eine klare oder leicht getrübe, etwas gelbbraun gefärbte Flüssigkeit. Nunmehr erfolgt die Ausfällung der Proteine durch Zusatz von etwa 0,15 ccm Salzsäure-Alkohol (5 ccm n/1 HCl auf 95 ccm 96%igen Alkohol). Die gefällten Proteine werden dann abzentrifugiert und entfernt (durch Abgießen); die abgegossene Flüssigkeit wird mit einer so großen Menge Aceton versetzt, daß eine deutliche Trübung eintritt (durchschnittlich 0,5—1,0 ccm). Der durch Zentrifugieren gewonnene Niederschlag wird dann in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung wieder aufgelöst und mit Natriumcarbonat neutralisiert (im neutralen Medium löst sich auch der Bodensatz besser). Prüfen mittels Indikatorpapier (z. B. Lyphanstreifen von der Fa. Klotz-Leipzig).

Zuweilen beobachtet man noch ungelöste Reste des Bodensatzes, die durch nochmaliges Zentrifugieren entfernt werden.

Die so hergestellten Antigene lassen sich nach *eigenen* Erfahrungen für längere Zeit aufbewahren. Man kann sie auch mit einem *Konservierungsmittel* (0,1% Chinisol) versetzen. Über 3 Monate alte, kühl gehaltene Antigene lieferten noch gute Reaktionen.

c) **Die Herstellung der gruppenspezifischen Streptokokkenserum für die Präzipitation.** Die meisten Versuchsansteller haben für die Herstellung der

Immunsereen Kaninchen verwendet (HITCHCOCK, LANCEFIELD, PLUMMER, PLASTRIDGE, LONG und BLISS, HARE u. a.). STABLEFORTH hat angeblich brauchbare Seren auch von Ziegen gewonnen.

In der Regel wurden durch Hitze oder durch Formalin abgetötete Kulturen zum Einspritzen genommen. Es sollen für die Immunisierung jedoch keine etwa durch Autolyse geschädigte Bakterien verwendet werden. LANCEFIELD gibt folgende Methode an: Von der durch Hitze abgetöteten Bouillonkultur erhalten die Kaninchen in der 1. Woche 5mal 1 ccm, in der 3. Woche 5mal 2 ccm, in der 5. Woche 5mal 4 ccm; in der 2. und 4. Woche erhalten die Tiere also keine Einspritzungen. 5 Tage nach der letzten Injektion der 2. Serie wird der Titer des Serums bestimmt. Falls er genügend hoch ist, werden alle 14 Tage 50 ccm Blut abgenommen, bis der Titer zu fallen beginnt; dann tritt eine Ruhezeit von 2 Monaten ein und die Tiere werden nunmehr von neuem immunisiert. Zur Abtötung durch Formalin wird das Sediment einer 18stündigen Bouillonkultur in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, deren Volumen den 20. Teil des Volumens der ursprünglichen Kultur ausmacht und mit Formalin (0,2%) versetzt. Die Streptokokken sollen durch diesen Formalinzusatz im Eisschrank in 1—5 Tagen (je nach dem Typ) abgetötet werden. Unmittelbar vor der Injektion wird die Bakterienaufschwemmung 1:20 verdünnt. Das Kaninchen erhält ein um die andere Woche 6mal 1 ccm intravenös.

Nach etwa dem gleichen Verfahren hat NOTTBOHM mit Erfolg gearbeitet. Er verwendete zur Herstellung des Impfstoffes jeweils 500 ccm 1%ige Traubenzuckerbouillon, die mit dem Streptokokkenstamm beimpft und 18 Stunden bebrütet wurde. Die durch Zentrifugieren gewonnenen Streptokokken wurden 2mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und in 100 ccm Kochsalzlösung wieder aufgeschwemmt. Die Abtötung erfolgte durch Zusatz von 0,2% Formalin; nach 2—4tägiger Aufbewahrungszeit im Eisschrank waren die Streptokokken in der Regel abgetötet. Von diesen Formalinkulturen erhielten die Tiere an 6 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm i.v. Eine solche Impfperiode wechselte mit einer Woche Ruhepause ab. 6 Tage nach der dritten Impfperiode wurde den Tieren durch Herzpunktion (HP.) Blut abgenommen (in Pernocetonarkose). Die weiteren HP. erfolgten in Abständen von etwa 10 Tagen, bis der Titer des Serums zu fallen begann.

SCHMIDT weist darauf hin, daß die Antisera sehr hochwertig sein müssen, was lange Immunisierung erfordert. Er empfiehlt, für die Herstellung der Gruppenantisera Stämme zu nehmen, die durch lange Kultivierung ihre typenspezifischen Antigene verloren haben.

SEELEMANN ist bei der Herstellung von *gruppenspezifischen Seren* unter Verwendung von tier- und menschenpathogenen Streptokokken — und zwar sowohl hämolytischen als auch nichthämolytischen — folgendermaßen vorgegangen:

Ausgangskulturen, wie von NOTTBOHM angegeben, wobei die Dichte der einzuspritzenden Kulturen vor dem Zusatz des Formalins auf die einer Bariumsulfatlösung eingestellt wurde (ähnlich wie bei der Abortus-Bang-Agglutination). Zum Zwecke der Abtötung der Kulturen wurde 0,2% Formalin hinzugefügt. Alsdann wurde die Formalin-Streptokokkenabschwemmung zunächst etwa 15 Min. mit Glasperlen geschüttelt (zur Zerteilung der Klümpchen) und zwecks Abtötung für 3 Tage in den Brutschrank gestellt. In Vorversuchen hatte sich

nämlich ergeben, daß die Abtötung bei Aufbewahrung im Eisschrank mehr als 4 Tage benötigte. Dagegen bewirkte der Formalinzusatz bei Brutschranktemperatur bereits nach 2, spätestens nach 3 Tagen eine sichere Abtötung der aus der Gruppe A, B, C, D und L verwendeten Stämme.

Die Injektionen erfolgten nach verschiedenen Verfahren:

Bei Verfahren I erhielten die Kaninchen wöchentlich 5 Injektionen und zwar jeweils von Montag bis Freitag je 1 ccm i.v. — gewöhnlich 3 Wochen hintereinander.

Bei Verfahren II erhielten die Tiere wöchentlich 6mal 1 ccm i.v. (von Montag bis Sonnabend) — jedoch jeweils mit 1 Woche Ruhepause — ebenfalls 3 Wochen.

Bei der Prüfung der auf diese Weise gewonnenen Immuseren stellte sich heraus, daß öfter bereits eine 3wöchentliche Dauer (15—18 Injektionen zu je 1 ccm i.v.) ausreichte, um brauchbare Seren zu gewinnen. Die Ergebnisse waren jedoch nicht immer völlig befriedigend, da zuweilen Mitreaktionen (positive Präcipitationen mit heterologen Antigenen) auftraten, und nur ein Teil der Seren wirklich brauchbar war. Derartige „Kreuzreaktionen“ werden auch von den Amerikanern erwähnt. In den *eigenen* Versuchen konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

Wurde z. B. mit demselben Stamm je 1 Kaninchen nach Verfahren I und II behandelt, so ergab sich zuweilen, daß das nach Verfahren I hergestellte Serum starke und eindeutige Reaktionen zeigte, während das nach Verfahren II gewonnene Serum nur schwache oder deutliche Reaktionen sowohl mit dem homologen als auch Mitreaktionen mit heterologen Antigen erkennen ließ. Auch der umgekehrte Fall wurde beobachtet. Diese Erscheinungen ergaben sich auch wiederholt dann, wenn die Kaninchen beispielsweise noch 2 Wochen lang weiter immunisiert wurden. Auch der Zeitpunkt der Blutgewinnung nach der letzten Einspritzung (6. oder 12. Tag) war ohne einheitlichen Einfluß auf die Güte des Serums. Bei einigen Kaninchen konnte festgestellt werden, daß das Serum, wenige Tage nach der letzten Einspritzung gewonnen, noch Mitreaktionen zeigte, während diese, wenn die HP. beispielsweise erst am 10. bis 12. Tage nach der letzten Vaccineinjektion vorgenommen wurde, verschwunden waren. In anderen Fällen wiederum war der 12. Tag nach der letzten Injektion z. B. schon wieder zu spät, weil die spezifischen Reaktionen bereits schwächer geworden waren; manchmal waren diese jedoch noch 4 Wochen nach der letzten Injektion sehr deutlich und kräftig. Die Mitreaktionen traten, wenn sie vorkamen, gewöhnlich auch nicht mit allen anderen (heterologen) Gruppenantigenen auf, sondern wiederholt nur mit einer oder einigen anderen Gruppen. Manchmal gingen sie nach monatelanger Aufbewahrung des Serums zurück. In anderen Fällen wiederum gelangen die zu gleicher Zeit und mit der gleichen Vaccine sowohl nach Verfahren I als auch II hergestellten Seren; es kam aber auch vor, daß beide Kaninchen ein für die Präcipitation unbrauchbares Serum lieferten. Aus manchen Beobachtungen ist sodann der Schluß zulässig, daß die Einspritzungen nicht zu lange fortgesetzt werden dürfen, weil dann häufiger Mitreaktionen aufzutreten scheinen. Die Seren werden unter Umständen durch die wochenlangen Einspritzungen nicht hochwertiger.

Zusammenfassend hierüber ist festzustellen, daß sich *überhaupt keine Gesetzmäßigkeit* ergab. Zweifellos sind hinsichtlich der Serumherstellung noch weitere

Untersuchungen erforderlich, um die Gewinnung gut präcipitierender Streptokokkenserum sicherer zu gestalten, weil naturgemäß für die Reaktion nur einwandfrei spezifisch reagierende Sera verwandt werden dürfen. Absättigungsversuche bzw. abgesättigte Sera können meines Erachtens auch nur als ein Notbehelf angesprochen werden. Als sicher kann wohl gelten, daß nicht jedes Kaninchen und auch nicht jeder Streptokokkenstamm geeignet ist.

Im allgemeinen glückten (nach eigener Erfahrung) am besten die mit hämolytischen Streptokokken der Gruppe A und C sowie auch die mit Enterokokken der Gruppe D hergestellten Seren. Seltener gelang es mit B- und L-Streptokokken brauchbare gruppenspezifische Seren herzustellen.

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß die angedeuteten Schwierigkeiten auch von der Gewinnung der zur Eiweißdifferenzierung dienenden präcipitierenden Sera bekannt sind.

Im übrigen lassen sich brauchbare Seren für längere Zeit *konservieren*, nach eigenen Erfahrungen z. B. mit 0,1% *Chinosol* bisher länger als 6 Monate. Für den Fall, daß die Seren mit der Zeit etwas trübe werden, zentrifugiert man sie wieder klar. Die präcipitierenden Sera können auch filtriert aufbewahrt werden.

d) Technik der Präcipitation. Bei der Ausführung der Präcipitationsreaktion zur Bestimmung bzw. Eingruppierung eines fraglichen oder zu prüfenden Streptokokkenstammes geht man am besten nach der schon von NOTTBOHM angegebenen Technik vor:

Die Seren der verschiedenen Gruppen werden vorrätig gehalten (bisher Gruppe A, B, C, D und L). Von den zu prüfenden Streptokokkenstämmen werden Formamidantigene hergestellt.

Das Ansetzen der *Präcipitation* erfolgt in kleinen Röhrchen von etwa 4 cm Länge mit oben etwas umgebogenem Rand und einem inneren Durchmesser von etwa 4 mm. Man steckt sie in besondere Gestelle mit kleinen passenden Löchern und füllt zunächst eine geringe Menge Serum mittels einer kleinen ausgezogenen Glaspipette hinein. Hierbei muß man besonders darauf achten, daß die Pipettenspitze vorsichtig oben am Rand angesetzt und an der inneren Glaswand des Röhrchens nach unten geführt wird. Durch Lüften des Fingers läßt man etwas Serum hineinlaufen. Alsdann wird das Antigen mit einer 1-cm-Teilpipette vorsichtig darüber geschichtet, indem man wiederum die Pipette an dem Röhrchenrand ansetzt und das Röhrchen selbst etwas schräg stellt, damit eine vorsichtige Überschichtung erfolgt.

Es empfiehlt sich, *das* Serum zuerst anzusetzen, welches vermutlich spezifisch mit dem betreffenden Streptokokkenantigen reagieren wird, wobei vorausgesetzt wird, daß der betreffende Streptokokkenstamm bereits auf bestimmte kulturelle bzw. biochemische Eigenschaften vorher geprüft worden ist (s. später).

Die positive Reaktion tritt nach unseren Erfahrungen gewöhnlich innerhalb 1—2 Min. (zuweilen sofort) ein, d. h. es bildet sich an der Berührungsstelle von Serum und Antigen ein deutlicher (mehr oder weniger breiter) Fällungsring oder vielmehr eine „Scheibe“, die eine ganze Weile bestehen bleibt, mit der Zeit sich aber etwas verbreitert und verschwommen wird.

Sind Serum und Antigen nicht aufeinander eingestellt (nicht homolog, sondern heterolog), so tritt eine Präcipitation selbst nach längerer Zeit *nicht* ein. Schwache heterologe Spätreaktionen sind als negativ zu werten.

Bei exakter Prüfung wird man das Antigen stets auch zur Kontrolle mit anderen (heterologen) und auch normalen Seren prüfen, wobei natürlich keine Präcipitation eintreten darf.

2. Die serologischen Streptokokkengruppen.

Wie schon angedeutet, beruht die serologische Gruppeneinteilung auf dem Nachweis von gruppenspezifischen Antikörpern mit Hilfe der Präcipitation. Nach den bisherigen Erfahrungen besitzen die meisten pathogenen Streptokokken der Tiere und des Menschen sowie auch einige saprophytische Streptokokken ein *gruppenspezifisches Antigen*. Bevor auf die kulturelle bzw. biochemische Differenzierung näher eingegangen wird (s. S. 519 ff.), soll hier schon bemerkt werden, daß in dieser Hinsicht die Streptokokken *einer* serologischen Gruppe nicht immer ganz einheitliche Merkmale aufweisen; öfter schwankt sogar das Verhalten zu einer Art gehörender Streptokokkenstämme auf Nährböden (z. B. gegenüber Kohlehydraten und mehrwertigen Alkoholen) erheblich. Dagegen sind die serologischen Eigenschaften weitgehend konstant.

Auf Grund ihres serologischen Verhaltens konnte R. LANCEFIELD als erste die Streptokokken in die *Gruppen A, B, C* und *D* einteilen, wobei diese Gruppeneinteilung auch weitgehend dem unterschiedlichen Vorkommen dieser Streptokokken in der Natur bzw. bei bestimmten Erkrankungen (Infektionen) der Tiere und des Menschen entspricht. Später fügten LANCEFIELD und HARE noch die *Gruppen E, F* und *G* sowie HARE und HARE und MAXTED die *Gruppen H* und *K* zu. SEELEMANN und NOTTBOHM haben auf Grund ihrer Untersuchungen an dem echten Milchsäurestreptococcus (*Strept. lactis*) noch eine besondere *Gruppe L* festgestellt. Die Berechtigung hierzu glauben sie auf Grund der von ihnen aufgestellten Tatsache herleiten zu dürfen, daß sich mit Stämmen von *Strept. lactis* ein gruppenspezifisches Kaninchenserum herstellen ließ, welches mit Antigenen von Streptokokken aus der Gruppe *D* und auch anderen Gruppen keine Präcipitation ergab, wohl aber mit den meisten *Strept. lactis*-Stämmen.

Von diesen Gruppen enthalten manche noch verschiedene Typen. Soweit bekannt, ist nur die typenspezifische Substanz der Gruppe *A* ein Protein, ebenso die erwähnte *M*-Substanz, während die typenspezifischen Substanzen der anderen Gruppen Polysaccharide sind, die sich z. B. nur schwer von der betreffenden Gruppensubstanz trennen lassen (SCHMIDT).

Gruppe A (pyogene hämolytische Streptokokken des Menschen).

Wenn diese *Gruppe A-Streptokokken* auch zur Hauptsache beim Menschen vorkommen, so müssen sie doch erwähnt werden, weil sie auch bei bestimmten Infektionen der Haustiere (insbesondere Mastitiden des Rindes) festgestellt worden sind.

Diese Gruppe *A* umfaßt die meisten der beim Menschen bzw. bei menschlichen Infektionen vorkommenden hämolytischen Streptokokken. So gehörten die von LANCEFIELD (1935), LANCEFIELD und HARE (1935), HARE (1935), EDWARDS (1934), PLUMMER (1935), EVANS und VERDER (1938), KODAMA, OZAKI, NISHYAMA und CHIKO (1938), BOISVERT (1940) u. a. aus *pathogenen Prozessen des Menschen* und auch von der *Hals- und Nasenschleimhaut gesunder*

Menschen isolierten hämolysierenden Streptokokken fast alle der Gruppe A an. Klinisch handelt es sich um alle die Krankheiten, bei denen hämolytische Streptokokken als Krankheitserreger eine Rolle spielen, wie *Scharlach*, *Tonsillitis*, *Erysipel*, *Meningitis*, *Otitis*, *Sepsis*, *Puerperalfieber*, *Rheumatismus* u. a.

Den gleichen Streptokokken kommt bekanntlich auch bei bestimmten *Mischinfektionen* eine meist erhebliche Bedeutung zu, worauf schon EMIL VON BEHRING hingewiesen hat (Diphtheriebakterien + hämolyt. Streptokokken). SYLLA und KAIRIES sowie HEGEMANN haben ebenfalls in neuester Zeit auf die Bedeutung der Mischinfektion mit hämolytischen Streptokokken bei Lungen-, Knochen- und Gelenktuberkulose hingewiesen. Man hält bei allen diesen Prozessen die hämolytischen Streptokokken für außerordentlich schädlich, da durch ihr Vorhandensein bzw. Hinzukommen der Krankheitsverlauf bzw. -ausgang gewöhnlich ungünstiger gestaltet wird. Wahrscheinlich sind es auch die Streptokokken, die bei solchen Infektionen die spezifisch toxischen Symptome, wie Veränderungen des Blutbildes, Pulsbeschleunigung, Schädigung von Herz und Kreislauf verursachen (hieraus ergibt sich, daß sich Behandlungsmaßnahmen auch gegen diese Misch-[Sekundär-]Infektionen mit Streptokokken richten müssen).

Von LANCEFIELD (1933) und EVANS und VERDER (1938) sind Streptokokken der Gruppe A auch aus *Euterentzündungen* der Kühe isoliert worden. Allerdings weist NOTTBOHM darauf hin, daß nach den bisherigen Erfahrungen Streptokokkenstämme der Gruppe A recht selten als Erreger von Euterentzündungen — in Deutschland jedenfalls — vorgekommen sind. Das geht auch aus den Arbeiten von SEELEMANN bzw. SEELEMANN und HADENFELDT aus den Jahren 1929—1933 hervor. In Amerika sind allerdings Streptokokken der Gruppe A häufiger als Mastitiserreger bei Kühen festgestellt worden, die dann mehrfach den Ausgangspunkt zu größeren Streptokokkenepidemien bei den Milchverbrauchern gebildet haben. DAVIS und CAPPS (1914) wollen auch mit Streptokokken, die aus Tonsillitis vom Menschen gezüchtet waren, durch Einführung in den Zitzenkanal einer Kuh Pathogenität nachgewiesen haben; derartige Stämme vermochten eine milde, auf das infizierte Euterviertel beschränkte Mastitis mit vielen Streptokokken, Leukocyten und Sekretgerinnseln zu verursachen. Auch in kleine Verletzungen der Zitzenspitze gestrichene Reinkulturen eines solchen Streptokokkenstammes verursachten eine sehr milde, ohne Verhärtung verlaufende Mastitis. Die Krankheit war klinisch nicht zu erkennen. Ferner geben EVANS und VERDER (1938) an, daß sie 10 A-Stämme aus dem Euter herausgezüchtet haben, wodurch eine Epidemie von Halsentzündungen und Scharlach entstanden war. Die Stämme verhielten sich auch biochemisch wie A-Streptokokken.

Hiernach muß also die Möglichkeit bestehen bleiben, daß z. B. durch tonsillitiskranke Melker eine Infektion der Milchdrüse mit hämolytischen A-Streptokokken bewirkt werden kann. Jedoch ist nach meiner Überzeugung viel eher mit der Gefahr einer Sekundärinfektion der Milch (unter Umgehung des Kuhuters) durch A-Streptokokken-infizierte Melker oder Meieristen zu rechnen, wie das nicht nur aus amerikanischen und englischen Berichten hervorgeht, sondern wofür auch die von PELS-LEUSDEN (1937) beschriebene Scharlachepidemie in Pinneberg (Schleswig-Holstein), bei der es sich vermutlich um Streptokokken der Gruppe A gehandelt hat (eine serologische Prüfung der Stämme hat damals nicht stattgefunden), ein treffendes Beispiel ist.

In diesem Falle konnten z. B. von SEELEMANN, dem von dem zuständigen Regierungsveterinär Dr. WILLIES (Pinneberg) damals Einzelgemelksproben von Kühen aus den die fragliche Molkerei beliefernden Beständen zur Untersuchung übersandt wurden, *keine* hämolytischen Streptokokken isoliert werden.

Einwandfrei Streptokokken der Gruppe A sind sodann von HENNINGSEN und ERNST (1939) bei einer derartigen Epidemie in Dänemark nachgewiesen worden, bei der ein an Otitis media mit starkem Eiterausfluß erkranktes Mädchen als Melkerin beteiligt war.

Bei den meisten früher, namentlich in Amerika und England, beobachteten Milchepidemien, bei denen pyogene hämolytische Streptokokken eine ursächliche Rolle gespielt haben, ist die bakteriologische Untersuchung der aus Mastitis, Milch oder menschlichen Krankheitsprozessen isolierten Streptokokkenstämme nicht hinreichend genau vorgenommen worden; vor allem war die serologische Gruppendifferenzierung noch nicht bekannt, ein Mittel, das aber gerade bei der restlosen Aufklärung derartiger epidemiologischer Zusammenhänge zwischen Erkrankungen bei Tieren und ihrer Übertragbarkeit auf den Menschen oder umgekehrt, nicht mehr entbehrt werden kann.

Da über diese bei Milchepidemien möglichen Verhältnisse und ihre Zusammenhänge mit Streptokokkenmastitiden des Rindes besonders bei deutschen Bakteriologen noch unklare Vorstellungen herrschen, soll auf diese Frage später, nach Behandlung der übrigen Streptokokkengruppen, noch etwas ausführlicher eingegangen werden, zumal dieses Problem zweifellos von erhöhtem hygienischen Interesse ist (s. S. 506).

Streptokokkenstämme der Gruppe A sind nun weiterhin noch bei anderen Krankheitsprozessen der Tiere isoliert worden, und zwar von EDWARDS aus Fällen von chronischer Endometritis und Abortus des Pferdes, bei Septicämie und Abortus des Schweines, bei Lymphadenitis des Meerschnechens, bei verschiedenen Krankheitsprozessen des Hundes, Pneumonie des Fuchses, Septicämie des Kaninchens sowie Abortus, Septicämie und Metritis der Kuh und endlich Bronchitis bei Küken. HARE und FRY (1938) fanden von 128 β -hämolytischen Streptokokkenstämmen, die aus verschiedenen Krankheitsprozessen bei Hunden isoliert waren, 5mal Stämme der Gruppe A.

In diesem Zusammenhange ist noch eine Feststellung von SEELEMANN interessant, der von auswärtigen deutschen Instituten 2 als Drusestämme (*Strept. equi*) bezeichnete Streptokokkenkulturen erhielt, deren Antigene nur mit A-Serum präzipitierten. Nach den Angaben handelte es sich um ältere Sammlungsstämme. Ein mit einem dieser Stämme hergestelltes präcipitierendes Kaninchenserum reagierte stark positiv mit etwa 1 Dutzend von menschlichen Krankheitsprozessen isolierten hämolytischen Streptokokkenstämmen. Dagegen ergab *keiner* der 30 bisher von SEELEMANN geprüften, aus frischem Druseeiter gewonnenen *Strept. equi*-Stämme eine positive Reaktion mit A-Seren. Will man nicht die Möglichkeit annehmen, daß beim Überimpfen der beiden oben erwähnten Sammlungsstämme im Laufe der Jahre irgendeine Verwechslung passiert ist, so muß damit gerechnet werden, daß unter Umständen auch Drusestreptokokken der Gruppe A vorkommen können (der *Strept. equi* gehört serologisch der Gruppe C an).

Zusammenfassend kann also über die Gruppe A festgestellt werden, daß sie in erster Linie und zur Hauptsache die vom Menschen bzw. aus menschlichen Krankheitsprozessen stammenden hämolytischen Streptokokken umfaßt. Es handelt sich hierbei um die in der Literatur unter nicht ganz einheitlicher

Bezeichnung erwähnten Streptokokken, die im Gegensatz zu den in erster Linie bei Tieren vorkommenden hämolytischen Streptokokken (Gruppe C) — am zweckmäßigsten unter dem Namen *Strept. pyogenes haemolyticus humanus* (Gruppe A) zusammengefaßt werden.

In geringerer Zahl sind, wie erwähnt, diese Gruppe A-Streptokokken *auch bei Krankheitsprozessen der Tiere* nachgewiesen worden. Die Frage, inwieweit und ob eine Übertragung der A-Streptokokkeninfektion vom infizierten Menschen auf das Tier möglich ist, kann heute nur in dem Sinne beantwortet werden, daß ziemlich sicher feststeht, daß A-Streptokokken z. B. von einer Tonsillitis des Menschen aus auf das Kuheuter übertragen werden können. Ob auch bei anderen Infektionen der Haustiere, bei denen Streptokokken der Gruppe A festgestellt worden sind, unmittelbare Zusammenhänge mit menschlichen Infektionen vorgelegen haben können, müßte noch bei zukünftigen Fällen geklärt werden.

Gruppe B (Streptokokken vom Typ des Strept. agalactiae).

Zur Gruppe B gehört der *Strept. agalactiae*, der bekanntlich als der Erreger des weit verbreiteten *gelben Galt*es der Milchkühe anzusprechen ist (*Agalactiae-mastitis*). HUCKER will diesen Streptococcus auch in jugendlichen Eutern (bei Färsen) nachgewiesen haben, was aber noch von anderer Seite bestätigt werden müßte. LANCEFIELD (1933), PLUMMER (1935) und HARE (1935), fanden aber Streptokokken dieser Gruppe, die in ihren biochemischen Merkmalen mit dem *Strept. agalactiae* völlig übereinstimmten, auch auf der Nasen- und Rachenschleimhaut *gesunder Menschen*. Ferner isolierten LANCEFIELD und HARE (1935) 26 Stämme der Gruppe B aus der Vagina von Frauen, die nach der Entbindung keine Erhöhung der Temperatur gezeigt hatten. PLUMMER (1935) isolierte ebenfalls Stämme der Gruppe B von kranken und gesunden Menschen. NOTTBOHM führt noch weiterhin ausländische Literaturangaben an, nach denen auch BROWN (1939) Stämme der Gruppe B von Tonsillen, aus dem Urogenitalapparat, der Lunge, dem Herzblut und vom Peritoneum beim Menschen und ferner noch einige B-Stämme von Meerschweinchen, Kaninchen und Pferden isoliert hat. LITTLE erzeugte mit einigen von BROWN aus Menschen gezüchteten Stämmen bei Kühen eine Mastitis. Die Euter zeigten dieselben klinischen Erscheinungen wie nach Einspritzung boviner Galtstämme. Jedoch sollen letztere länger im Euter haften bleiben. BROWN glaubt auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse im Hinblick auf das ziemlich häufige Vorkommen des *Strept. agalactiae* beim Menschen, daß diese Streptokokken vom Menschen durch die Hand des Melkers auf das Tier übertragen werden können. Zur Klärung etwaiger diesbezüglicher Zusammenhänge müßten noch weitere Untersuchungen angestellt werden. Schließlich teilt EDWARDS mit, daß von ihm Typ B-Stämme aus Cervicitis (Pferd), Abortus (Pferd und Schwein) sowie Metritis (Kuh) herausgezüchtet wurden.

Diese Tatsachen sind bisher in Deutschland noch wenig oder nicht bekannt gewesen. Nahm man doch bisher an, daß der *Strept. agalactiae* nur als Erreger des gelben Galt'es vorkommt. Erwähnenswert sind daher noch die Feststellungen von SEELEMANN und NOTTBOHM, daß auch von deutscher Seite ähnliche Befunde gemacht werden konnten. Sie fanden nämlich (1940), daß 4 von WÜSTENBERG (Gelsenkirchen) aus Säuglingsleichen bzw. gesunden Säuglingen

isolierte Stämme ebenfalls der Gruppe B angehörten. Die Säuglinge hatten alle statt Muttermilch Mischmilch (allerdings gekochte) bekommen. Die Sektion ergab schwerste Entzündungen im Bereich des Ileums; aus Herzblut und Organen sowie vom Rachenabstrich konnten angeblich hämolytische Streptokokken isoliert werden. Im Rahmen dieser Erkrankungen fanden auch Untersuchungen des Pflegepersonals und einiger weiterer Säuglinge aus der Umgebung der gestorbenen statt (Rachenabstriche). Die von diesem Material isolierten und uns übersandten Stämme zeigten nur schwache Hämolyse (wie der *Strept. agalactiae*) und reagierten tatsächlich sämtlich mit B-Serum positiv, stimmten jedoch in ihren biochemischen Eigenschaften nicht völlig mit denen des echten *Strept. agalactiae* überein. Sie säuerten nämlich den Milchzucker sehr schwach und brachten demzufolge Milch nicht zur Gerinnung (vgl. hierzu die übereinstimmenden Angaben von BROWN im Abschnitt III B 2 auf S. 521). Etwaige Zusammenhänge mit infizierter Milch können noch nicht als geklärt gelten. Bisher nahm man allgemein an, daß der Gruppe B-*Strept. agalactiae* eine pathogene Rolle für den Menschen *nicht* spielt.

Somit ergibt sich *zusammenfassend*, daß allem Anschein nach die Gruppe B-Streptokokken, die in erster Linie beim gelben Galt der Kühe und daher sehr häufig in roher Sammelmilch gefunden werden, auch beim Menschen und bei anderen Haustieren als harmlose Saprophyten und gelegentlich wohl auch als Pathogene vorkommen können. Über etwaige Zusammenhänge zwischen der *Agalactiaemastitis* der Kuh und dem Vorkommen des *Streptococcus* beim Menschen müßten noch weitere Studien angestellt werden.

Gruppe C (pyogene hämolytische Streptokokken bei Tieren).

Über die Streptokokken dieser Gruppe hat lange Zeit große Unklarheit geherrscht. Da sie — abgesehen von dem *Strept. dysagalactiae* — in ihren biochemischen Merkmalen weitgehende Übereinstimmung mit den pyogenen Streptokokken des Menschen zeigen, hat man lange Zeit geglaubt, daß es sich um ein und dieselbe Art hämolytischer Streptokokken handelt. Erst die serologische Gruppendifferenzierung hat erwiesen, daß die bei Tieren vorkommenden hämolytischen Streptokokken in der Regel eine besondere, selbständige Gruppe bilden. Die bei den Gruppe A-Streptokokken noch in besonders starkem Maße ausgeprägte Eigenschaft der *Fibrinolyse*, auf die später noch besonders eingegangen werden wird, spielt bei der Unterscheidung von den Gruppe C-Streptokokken gleichfalls eine größere Rolle.

Nach den Arbeiten von EDWARDS (1934, 1935), EVANS und VERDER (1938) umfaßt die Gruppe C 3 (biochemisch abzugrenzende) Untergruppen: 1. Den *Strept. equi* (*Drusestreptococcus*), 2. den *Strept. pyogenes* tierischen Ursprungs (als „animal pyogenes“ von den Amerikanern bezeichnet) und 3. den gleichfalls von amerikanischen Autoren näher studierten und beschriebenen „*human C*“-*Streptococcus*. Hierzu kommt noch der *Strept. dysagalactiae* (DIERNHOFER).

Aus zahlreichen Arbeiten des In- und Auslandes geht hervor, daß der *Strept. equi* wohl ausschließlich aus *Druseabscessen* des Pferdes isoliert worden ist. Dieser unterscheidet sich von dem *Strept. pyogenes* (*animalis*) vor allem durch geringere Aktivität gegenüber Kohlehydraten und mehrwertigen Alkoholen. Die Grenze zwischen den beiden läßt sich jedoch zuweilen nicht scharf ziehen, da nach den Prüfungen SEELEMANNs an zahlreichen hämolytischen Strepto-

kokkenstämmen aus Nasenabstrichen, eiternden Wunden sowie Schußverletzungen, Widerristfisteln usw. von Pferden damit zu rechnen ist, daß Übergangsformen zwischen beiden vorkommen, die jedoch sämtlich der Gruppe C angehören (über das biologische Verhalten auf den verschiedensten Nährböden s. Abschnitt III B 4, S. 524/27). Schon früher hat HAUPT (zit. nach LÜHRS) auf die große Wandelbarkeit des Drusestreptococcus hingewiesen; er hält es für möglich, daß eine Anpassung vom „gewöhnlichen Eiterstreptococcus“ (*Strept. pyogenes*) zum Drusestreptococcus (*Strept. equi*) sich in wenigen Pferdepassagen vollziehen kann. Der *Strept. equi* soll sich auch auf Schleimhäuten gesunder Pferde aufhalten (SALLERMANN). Eigene Untersuchungen nach dieser Richtung hin haben für diese Annahme bisher noch keine Anhaltspunkte ergeben.

Dagegen kommt der *Strept. pyogenes animalis* mit Sicherheit auf Schleimhäuten gesunder Pferde vor. Dieser Mikroorganismus konnte von SEELEMANN auf der Nasenschleimhaut gesunder Pferde, sodann auch auf Nasenschleimhäuten von Pferden, die an Katarrh bzw. sog. ansteckendem Katarrh der oberen Luftwege litten, ferner auch in dem Eiter von rotzig veränderten Nasenscheidewänden sowie auch in dem eitrig-blutigen Nasensekret rotzkranker Pferde und schließlich in eiternden Wunden und Widerristschäden nachgewiesen werden. Die betreffenden Antigene ergaben immer eine positive Reaktion (Präcipitation) mit C-Serum. Es besteht wohl hier eine Parallele zu dem Vorkommen des *Strept. pyogenes humanus* (Gruppe A) z. B. auf den Tonsillen und der Rachenschleimhaut vieler gesunder Personen, der dann auch bei der Tonsillitis und anderen Prozessen nachgewiesen werden kann.

Die meisten Fälle von Mastitis, bei denen hämolytische Streptokokken als ursächliche Erreger festgestellt worden sind, serologische Prüfungen der betreffenden Stämme jedoch nicht stattgefunden haben, sind sicherlich auf diesen Gruppe C-*Streptococcus pyogenes* und nicht auf den Gruppe A-*Streptococcus* zurückzuführen. NOTTBOHM hat den Nachweis eines *Strept. pyogenes* (C) an einem Fall von Mastitis (Kuh) 1939 erbracht. Wahrscheinlich sind die von SEELEMANN und HADENFELDT erstmalig in Deutschland (1930—1933) beobachteten Mastitisfälle bei Milchkühen, bei denen pyogene hämolytische Streptokokken nachgewiesen werden konnten, Übertragungen auf Menschen jedoch nicht zur Beobachtung gelangten, durch Gruppe C-Streptokokken hervorgerufen gewesen (früher gewöhnlich als *Strept. epidemicus* bezeichnet).

Der *Strept. pyogenes* — Gruppe C — ist im übrigen bei zahlreichen Krankheitsprozessen der Tiere gefunden worden. EDWARDS (1934) fand unter 175 von Tieren isolierten hämolytischen Streptokokken 159 Stämme dieser Art. Sie stammten im einzelnen aus chronischer Endometritis und Abortus — Pferd, Septicämie und Abortus — Schwein, Abortus, Septicämie, Metritis, Mastitis bei Kühen, Lymphadenitis bei Meerschweinchen. LANCEFIELD (1937) fand Streptokokken der Gruppe C bei ähnlichen Prozessen, ferner noch bei Lungeninfektionen des Kaninchens, Pleuropneumonie, chronischer Endometritis und Staube bei Pferden, Arthritis bei Schweinen und Pneumonie bei Füchsen. Auch SEELEMANN konnte einen ihm von WAGENER (Hannover) übersandten hämolytischen Streptokokkenstamm, der aus den Organen eines an katarrhalischer Pneumonie eingegangenen Silberfuchses gezüchtet worden war, als *Strept. pyogenes* (Gruppe C) bestimmen. Weiterhin erwiesen sich mehrere hämolytische Streptokokkenstämme aus den verschiedensten Krankheitsprozessen der Haus-

tiere, die dem Kieler Institut zur Prüfung von anderen Instituten überlassen worden waren (vorwiegend septische Prozesse bei Fohlen, Rind, Schwein, Schaf, Fohlenlähme, Kälberlähme), als *Strept. pyogenes* (Gruppe C).

Mit Rücksicht darauf, daß dieser Gruppe C-Streptococcus in der Hauptsache bei Tieren und Infektionen der Tiere vorkommt, wird er zweckmäßig als *Strept. pyogenes haemolyticus animalis* bezeichnet.

Dieser Streptococcus der Gruppe C konnte erst durch die Arbeiten von LANCEFIELD (1933), EDWARDS (1932, 1934, 1935), PLUMMER (1934, 1935) und EVANS (1938) von dem hämolytischen Streptococcus der Gruppe A, der überwiegend vom Menschen gezüchtet wird, sicher getrennt werden. Der *Strept. pyogenes animalis* scheint für den Menschen *nicht* pathogen zu sein. Soweit dem Verfasser bekannt, ist er bisher noch nicht sicher beim Menschen bzw. bei menschlichen Infektionen gefunden worden.

Wenn auch in früherer Zeit das Bestimmungsverfahren nicht so genau und insbesondere die so wichtige serologische Differenzierungsmöglichkeit nicht bekannt war, so kann doch angenommen werden, daß es sich in den meisten Fällen bzw. bei den meisten Krankheiten, bei denen der *Strept. pyogenes* oder der *Strept. pyogenes equi* als primärer oder sekundärer Erreger als von Bedeutung erwähnt und mehr oder weniger genau beschrieben worden ist, wohl ziemlich sicher um diesen hämolytischen Streptococcus der Gruppe C gehandelt hat. Ich erinnere hierbei vor allem an die Arbeiten älterer deutscher Tierärzte, die sich besonders eingehend mit den auch heute immer noch oder wieder so gefürchteten *Pferdeseuchen* befaßt haben. Zweifellos gehören hierzu die *Fohlenlähme* (bei der allerdings in einem Teil der Fälle auch der *Strept. equi* nachgewiesen werden kann), bei der als Hauptursache von MIESSNER und WETZEL, LÜTJE, BONGERT Strepto- und Diplo-Streptokokken beschrieben worden sind (Infektion bereits im Mutterleibe oder omphalogen). Die meisten der genannten Versuchsansteller, wie auch MAGNUSSON und GMELIN, haben die Ansicht vertreten, daß der Nabel den wichtigsten Infektionsweg darstellt.

Von LÜTJE ist sodann eine Form der Fohlenlähme beschrieben worden, die mit septischer Pneumonie einhergeht, bei der vorwiegend ältere Fohlen unter den Erscheinungen einer serofibrinösen Bronchopneumonie und Pleuritis erkranken. Bei dieser sollen außer Streptokokken „Diplokokken vom Pneumokokkentyp“ gefunden werden. Auch BONGERT erwähnt, daß neben Streptokokken (und anderen Bakterienarten) „als Erreger der Fohlenlähme ein mit dem *Diplococcus pneumoniae* des Menschen übereinstimmender lanzettförmiger *Diplococcus*“ nachgewiesen worden ist. Ob es sich in solchen Fällen in der Tat um echte Pneumokokken gehandelt hat, so wie sie bekanntlich in der Humanmedizin große Bedeutung besitzen, müßte erst noch besonders studiert werden. Leider fehlt es auf diesem Gebiet in der Veterinärmedizin noch an einschlägigen Untersuchungen.

ADSERSEN fand unter den *Fohlenlähme*-Streptokokken meist 2 immer wiederkehrende Typen: Typ A stimmte völlig mit dem „Brustseuche-Streptococcus“ überein; er wurde häufiger gefunden als Typ B, der mit dem Drusestreptococcus (*Strept. equi*) übereinstimmte. Nach dem Bericht der Reichszentrale für die Bekämpfung der Aufzuchtkrankheiten (MIESSNER, SCHOOP und HARMS) ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fohlenlähmefälle der *Strept. pyogenes*, seltener der *Strept. equi* gefunden worden. Vermutlich hat es sich bei den meisten

dieser „Fohlenlähmestreptokokken“ um Gruppe C gehandelt (*Strept. pyogenes animalis* und *Strept. equi*).

Auch bei der *Brustseuche* des Pferdes sind Streptokokken, denen hier nur eine sekundäre Bedeutung nach allgemeiner Ansicht zukommt, nachgewiesen worden. Die Mehrzahl der Autoren, die sich mit der Brustseuche befaßt haben, halten den „SCHÜTZschen Diplococcus“ für den gewöhnlichen „Eiterstreptococcus“ bzw. *Erysipelstreptococcus* (Fehleisen). Dieser läßt sich aus den nekrotischen Lungenherden und dem Pleuraexsudat der im Verlauf der Brustseuche gestorbenen Pferde leicht isolieren (BONGERT).

Nach den mit Hilfe der serologischen Gruppendifferenzierung gewonnenen Erfahrungen ist die Annahme, daß dieser Brustseuchestreptococcus mit dem *Erysipelstreptococcus* identisch ist, *nicht* mehr haltbar; denn bei dem letzteren handelt es sich um den *Strept. pyogenes humanus* der Gruppe A, während der „Brustseuchestreptococcus“ sicher ein *Strept. pyogenes animalis* der Gruppe C ist; bei Petechialfieberfällen ist möglicherweise auch mit dem Vorkommen des *Strept. equi* zu rechnen.

Zu erwähnen wäre noch, daß auch bei der *infektiösen Gehirn-Rückenmarksentzündung* (Bornasche Krankheit) der Pferde, als deren Erreger ein filtrierbares Virus gilt, sowohl in der Gehirnsubstanz als auch in der Cerebrospinalflüssigkeit gestorbener Pferde grampositive Monokokken, seltener Diplokokken, gefunden worden sind (SIEDAMGROTZKY und SCHLEGEL zit. nach ZWICK und SEIFRIED). JOHNE und in Übereinstimmung mit ihm v. OSTERTAG sowie auch GRIMM, LOHR, ZWICK und SEIFRIED züchteten ebenfalls Diplokokken von Kaffeebohnen- und Semmelform, die nach ersteren in seltenen Fällen intracellulär lagen und in der Kultur zu kurzen Streptokokken heranwuchsen (ZWICK und SEIFRIED). Es sind auch einige Angaben darüber zu finden, daß diese Diplokokken in ursächlicher Beziehung zu der BORNASCHEN Krankheit stehen. Bevor man das Virus entdeckte, erblickte man nach BONGERT in der Bornakrankheit eine Intoxikation, die durch die spezifisch auf das Zentralnervensystem wirkenden Toxine der vom Darms aus mit der Blutbahn in das Gehirn eindringenden Bornastreptokokken hervorgerufen wird. Genaue biologische Differenzierungen dieser Streptokokken fehlen, so daß nichts über ihre Gruppenzugehörigkeit ausgesagt werden kann (es ist auch nicht ausgeschlossen, daß sie in die Gruppe der Meningokokken hineingehören, über deren Vorkommen und Bedeutung bei Tieren noch nichts bekannt ist).

Wenn auch über die *Übertragbarkeit der Streptokokken der Gruppe C auf den Menschen* bisher nichts Sicheres bekannt ist, so sollen doch die beiden einzigen älteren Literaturstellen, die es hierüber gibt, erwähnt werden. POPPE hat 1936 eine Angina des Menschen mit Befund von *Strept. equi* beschrieben.

In diesem Falle handelte es sich um einen 55jährigen Bauern, der an Tonsillitis und Angina erkrankt war. Dieser hatte ein an Druse erkranktes Pferd gepflegt. Aus dem Abstrichmaterial des Bauern wurden unter anderem Streptokokken isoliert, die bei einer Nachprüfung im Heeres-Veterinär-Untersuchungsamt Berlin als *Strept. equi* differenziert wurden. Da der Patient drusekranke Pferde gepflegt hatte, besteht die Möglichkeit, daß seine Krankheit mit der Druse in Verbindung gestanden hat.

Im Hinblick darauf, daß die hämolytischen Streptokokken der Gruppen A und C sich in biochemischer Hinsicht ziemlich ähnlich verhalten, in dem vor-

liegenden Falle eine serologische Differenzierung aber nicht stattgefunden hat, kann meines Erachtens der Fall als nicht völlig geklärt gelten. Möglicherweise hat es sich bei dem Bauern, der das drusekranke Pferd gepflegt hatte und bei dem eine Tonsillitis und Angina bestand, um eine zufällig gleichzeitig durch A-Streptokokken hervorgerufene Infektion gehandelt.

Ebenso *ungeklärt* — mangels ausreichender Differenzierung — muß in dieser Hinsicht ein schon 1931 von LEIPOLD beschriebener Fall gelten, bei dem es sich um eine Blasenkrankung der Hände und des Penis, „wahrscheinlich durch Pferdedrüse vermittelt“, gehandelt hat.

Bei einem Tierzuchtinspektor, der einem Tierarzt bei der Impfung eines drusekranken Pferdes geholfen hatte, trat nach zufälliger Übertragung von Eiter auf die Handfläche wenige Stunden später an der Stelle, die mit dem Eiter in Berührung gekommen war, eine an Umfang zunehmende Rötung und am nächsten Morgen eine Blasenbildung an der Haut auf. Gleiche Veränderungen fanden sich nach 2 Tagen an der anderen Hand und am Penis. Die Blasen zeigten teilweise eitrige Einschmelzung und Geschwürsbildung; es trat aber weder Drüsenschwellung noch Fieber ein. Der Krankheitsbefund ging nach etwa einer Woche in Heilung über. Die mikroskopische Untersuchung und Züchtungsversuche auf Gelatine-Glycerinagar und Blutagarplatten ergaben Drusestreptokokken. Übertragung von Kulturmasse auf eine gesunde Person führte nicht zum Haften der Infektion. Das schwer an Drüse und Petechialfieber erkrankte Pferd, von dem die Übertragung ausgegangen war, verendete bereits am nächsten Tage.

Wenn auch in diesen beiden einzigen Fällen leider keine genaue Bestimmung der Streptokokken stattgefunden hat, so lassen diese Mitteilungen immerhin erkennen, daß eine Übertragbarkeit der Drusestreptokokken auf den Menschen im Bereich des Möglichen liegt. In künftigen Verdachtsfällen dürfte auch hier die serologische Gruppendifferenzierung neben der eingehenden Prüfung der biochemischen Eigenschaften (s. Abschnitt III B, S. 525) Klarheit zu bringen geeignet sein.

Auch bei den *übrigen Haustieren* sind nach der älteren deutschen Literatur vielfach Streptokokken bei verschiedenen Krankheiten bzw. Infektionen beschrieben worden, bei denen gewöhnlich ebenfalls nur ungenügende Angaben über die Merkmale gemacht sind, so daß hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit nur Vermutungen geäußert werden können. Sicherlich hat es sich aber bei den hier beschriebenen Streptokokken vielfach um den *Strept. pyogenes animalis* (Gruppe C) gehandelt. So gehört hierher vermutlich ein bei der *Nabelinfektion* der älteren Kälber gefundener Streptococcus, eine Krankheit, die der bei Fohlen beobachteten gleicht (LÜTJE).

Nicht klar ist mangels ausreichender Untersuchungen, in welche Gruppe der bei der von BONGERT erwähnten Diplokokkensepticämie der Kälber vorkommende Mikroorganismus, die unter den Erscheinungen der akuten *Kälberruhr* verläuft und meist innerhalb 24 Stunden tödlich enden soll, gehört. Bei der bakteriologischen Fleischuntersuchung wird nicht selten Streptokokkensepticämie festgestellt. BONGERT hebt hervor, daß die in den Organen in Reinkultur vorhandenen bzw. die aus diesen anwachsenden Diplostreptokokken häufig am Ende zugespitzt, lanzettförmig, „ähnlich dem *Diploc. lanceolatus* des Menschen“, und von einer Kapsel umgeben, sein sollen. Dieser Diplococcus soll außerdem durch Säurebildung und Milchgerinnung ausgezeichnet sein, was *gegen* seine Zugehörigkeit zur Gruppe C spricht und es wahrscheinlich macht, daß dieser Keim eher den Enterokokken nahesteht. Dafür, daß es sich um echte Pneumokokken handelt, liegen keine Beweise bis jetzt vor.

Ebenso sind bei der *infektiösen Lähme der Lämmer* Diplo- und Streptokokken beschrieben worden; auch der „*Diploc. lanceolatus*“ wird hier genannt. Möglich ist, daß der Strept. pyogenes bei der sog. *Diplokokken- und Streptokokkenseuche der Schafe und Lämmer* beteiligt ist, die unter hochgradigem Darmkatarrh, leichter Bronchopneumonie (OPPERMANN) oder auch Endometritis, Peritonitis oder Darmentzündung oder unter Ödemschwellungen unter Umständen innerhalb eines Tages zum Tode führen kann (WIEMANN, zit. nach OPPERMANN). Da hier pyogene Kokken mit starker Hämolyseeigenschaft beschrieben worden sind, kann man ihre Zugehörigkeit zur Gruppe C vermuten. LÜTJE erwähnt einen bakteriellen Abort bei kleinen Haustieren (Schaf und Schwein), bei dem Diplokokken festgestellt worden sind. Genaue Bestimmungen fehlen hier noch.

Beim *Schwein* sind Diplokokken bzw. Streptokokken bei *Eiterungen, Ferkellähme* sowie bei *Ferkelruhr* ermittelt worden, ferner auch bei *Lungenerkrankungen* und *septischen Infektionen* (GLAGE, MIESSNER und WETZEL, GLÄSSER, LÜTJE) sowie bei *infektiösen Gehirnentzündungen, seuchenhaftem Abortus* und *Mastitis bei Sauen* (GLÄSSER) und schließlich *septischen Erkrankungen der Neugeborenen* (LÜTJE). AWAKUMOFF (1938) beschreibt einen kettenbildenden Erreger mit hämolytischen Eigenschaften als Ursache von *Massenaborten* bei Schweinen. In diesem letzteren Falle hat es sich vielleicht um Gruppe C-Streptokokken gehandelt. Sonst muß aber die genaue Zugehörigkeit der bei infektiösen Prozessen der Schweine gefundenen Diplostreptokokken offenbleiben. Das gleiche gilt hinsichtlich der bei Ferkel- und Schweinegrippe als Sekundärerreger gefundenen Streptokokken.

Im übrigen ist der Strept. pyogenes animalis sicherlich bei den *Eiterungen der Kälber und Rinder* wie auch der übrigen Haustiere beteiligt.

Wohin die beim *ansteckenden Scheidenkatarrh* des Rindes gefundenen Streptokokken gehören (BONGERT, v. OSTERTAG), ist noch unbekannt, da serologische Differenzierungen fehlen.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß auch bei anderen Tieren Streptokokkeninfektionen von primärer oder sekundärer Bedeutung ohne ausreichende Angaben beschrieben worden sind, bei denen in Zukunft unter Einschaltung der serologischen Prüfung eine genauere Bestimmung zu erfolgen hätte, so bei *Eiterungen des Hundes* (GLAGE), bei der *Hundestaupe* (SCHROEDER), bei *Lungenentzündungen* und *septischen Erkrankungen der Pelztiere* (MALLNER); sodann bei einer *Kaninchensepticämie* (WIRTH, GERLACH), bei einer *infektiösen Lungenentzündung der Meerschweinchen* (GERLACH); weiter bei *Eiterungen des Geflügels*, bei der seuchenartigen *Streptomykose*, apoplektischen Septicämie, *Schlafkrankheit der Hühner* (REINHARDT, BONGERT). KRAGE und WEISSGERBER beobachteten eine durch polymorphe Diplostreptokokken verursachte Seuche unter *Truthühnern* (zit. nach REINHARDT). Von KERNKAMP (zit. nach REINHARDT) ist eine enzootisch auftretende, chronische, exsudative Peritonitis, die wahrscheinlich durch Strept. pyogenes verursacht war, beschrieben worden. Das frühere Landwirtschaftskammerinstitut Königsberg und das frühere Institut für Hygiene in Landsberg berichten über Streptokokkenseuchen bei *Junggänsen*. PANISSET und VERGE (zit. nach REINHARDT) haben bei einer *Taubenseuche*, die unter Erscheinungen der Septicämie verlief, nicht näher beschriebene Streptokokken herausgezüchtet. Auch bei *Kanarienvögeln*, wie z. B. bei der

sog. Schnappkrankheit, sind Streptokokken isoliert worden (REINHARDT, OTTE), die auch für weiße Mäuse pathogen waren. Endlich hat NÖLLER eine Streptokokkenseuche bei *Singvögeln* beschrieben, bei der eine Übertragung durch Vogelmilben vermutet wird.

Es ist anzunehmen, daß bei verschiedenen dieser Streptokokkeninfektionen die Gruppe C beteiligt ist. Im allgemeinen fehlen aber, wie gesagt, genauere Angaben über die biologischen Merkmale, so daß über die Bedeutung der einzelnen Streptokokken noch weitere Untersuchungen wünschenswert sind.

Von dem Strept. *pyogenes animalis* läßt sich der von den Amerikanern als „*human C*“ bezeichnete Streptococcus, der in seinem biochemischen Verhalten den hämolytischen Streptokokken der Gruppe A ähnlich ist, von den letzteren nur serologisch trennen. Serologisch gehört er, wie Strept. *equi* und Strept. *pyogenes animalis*, in die Gruppe C. Er ist sowohl beim Menschen als auch bei den Tieren gefunden worden. EDWARDS (1933, 1934, 1935), LANCEFIELD (1933), EVANS und VERDER (1938) fanden ihn bei Tieren (Cervicitis und Abortus bei Pferden, ferner bei gesunden Pferden, sodann bei Metritis der Kühe, Abortus bei Schweinen). EVANS (1938) beschreibt Stämme mit dem gleichen Verhalten, die aus Bronchitis bei Küken, Pferden, Rindern und aus einer akuten Mastitis stammten. Dennoch glaubt EDWARDS, daß diese Streptokokken für Tiere nur eine geringe Pathogenität besitzen.

Dieser Strept. „*human C*“ ist sodann von HARE (1935), DAVIS und GUZDAR (1936), LANCEFIELD und HARE (1935), COLEBROOK, MAXTED und JONES (1935), EVANS und VERDER (1938) bei Menschen festgestellt worden, und zwar auf der Nasen- und Halsschleimhaut gesunder Menschen, in der Vagina, auf der Haut. HARE (1935) hat diesen Streptococcus ferner beim Erysipel gefunden, PLUMMER (1935) ebenfalls beim Erysipel und Puerperalfieber. EVANS (1938) züchtete Stämme aus Pneumonien, Empyemen, Abscessen, Septicämie und Angina. Nach LANCEFIELD und HARE (1935) soll dieser Streptococcus jedoch für den Menschen keine große Pathogenität besitzen. NOTTBOHM bestimmte 2 hämolytische Streptokokkenstämme vom Menschen, die uns vom Städtischen Krankenhaus, Kiel (davon einer aus Kniegelenkpunktat) überlassen worden waren, als Strept. *human C*.

Schließlich wäre noch zu erwähnen, daß in die serologische Gruppe C auch noch ein von DIERNHOFER beschriebener Streptococcus, der aus Fällen von lokaler Mastitis gezüchtet wurde, gehört und als Strept. *dysagalactiae* bezeichnet wird. Auch in unserem Kieler Institut ist der Strept. *dysagalactiae* aus einer Reihe von Milchproben von mastitiskranken Kühen isoliert worden. Seine Bedeutung dürfte jedoch gering sein. Es ist interessant, daß mit solchen Stämmen Sera hergestellt werden können, die mit Antigenen aus Stämmen der anderen Gruppe C-Streptokokken Präcipitation ergeben; sie sind also alle serologisch verwandt, obgleich sie aus ganz verschiedenen Krankheitsprozessen der Tiere bzw. des Menschen herkommen und auch biochemische Unterscheidungsmerkmale aufweisen.

Gruppe D (Enterokokken).

Auf dem Gebiete der Enterokokken (im Schrifttum vielfach auch als Darmstreptokokken bezeichnet und teilweise mit den „Milch“- oder „Milchsäurestreptokokken“ identifiziert) ist die Klassifizierung bis in die Neuzeit hinein

unklar gewesen, worauf bereits in den Abschnitten I C und D hingewiesen wurde. Es wird nun im folgenden gezeigt werden, wie sehr gerade hier die serologische Gruppendifferenzierung geeignet war bzw. ist, Licht in das bisherige Dunkel hineinzubringen. In den Arbeiten von NOTTBOHM sowie von SEELEMANN und NOTTBOHM und von SEELEMANN aus dem Jahre 1940 ist bereits mehrfach diese Frage eingehend behandelt worden.

Danach wurde von LANCEFIELD (1933) eine bestimmte serologische *Gruppe D* auf Grund von Untersuchungen an 8 Kulturen, die aus Käse isoliert waren, aufgestellt. In der Folgezeit ist dann von zahlreichen, namentlich amerikanischen und englischen Versuchsanstellern festgestellt worden, daß in diese Gruppe eine Reihe von biochemisch nicht ganz einheitlichen Streptokokken, die auch unter verschiedener Bezeichnung liefen, hineingehört.

Der *hauptsächlichste Vertreter* dieser Gruppe ist der *Strept. faecalis* (faecium). Die Bezeichnung stammt von ANDREWES und HORDER (1906), die einen aus Kot gezüchteten Streptococcus so benannten (zit. nach NOTTBOHM). Dieser Name ist auch in späteren Arbeiten amerikanischer Verfasser beibehalten worden. Es handelt sich hier zweifellos um den gleichen Streptococcus, der von den Milchbakteriologen als *Strept. faecium* (auch *fecium*) bezeichnet wird (in erster Linie ORLA-JENSEN, später auch von deutschen Milchbakteriologen so benannt). Dieser Streptococcus ist sodann von SACH und BÄNG in menschlichen Kot sowie von SACH auch in Organen neben dem *Strept. glycerinaceus*, *liquefaciens* und *thermophilus* nachgewiesen worden. Wichtig ist in diesem Zusammenhange nochmals darauf hinzuweisen, daß sog. echte Milchsäurestreptokokken (*Strept. lactis*) *niemals* im Kot gefunden worden sind, auch nicht in der Mundhöhle.

Von den bereits genannten gehören noch der *Strept. glycerinaceus* und der *Strept. liquefaciens*, die auch den deutschen Milchbakteriologen gut bekannt sind, in die *Gruppe D*. Beide sind auch biochemisch nahe verwandt mit dem *Strept. faecium* (der erstere unterscheidet sich nach dem System von ORLA-JENSEN vom *Strept. faecium* nur durch stärkere Glycerinvergärung und der *Strept. liquefaciens* durch seine Fähigkeit, Gelatine zu verflüssigen. Näheres siehe Abschnitt III, S. 531.

Von den Amerikanern werden zu der Gruppe D außer dem *Strept. faecalis* noch der *Strept. zymogenes* und *durans* gerechnet, die den deutschen Bakteriologen unter dieser Bezeichnung früher nicht bekannt waren. Die Amerikaner wiederum erwähnen nicht den *Strept. glycerinaceus* und *liquefaciens*. Sie fassen den *Strept. zymogenes* und *durans* als *Varietäten* des *Strept. faecalis* auf. Der erstere soll β -Hämolyse bewirken.

Auch nach den Feststellungen von SHERMAN gehören die genannten Streptokokken serologisch in die Gruppe D, allerdings konnte die serologische Zugehörigkeit des *Strept. durans* zu dieser Gruppe nicht restlos geklärt werden. Ein Serum der Gruppe D, welches von SHERMAN mit *Strept. zymogenes*, *faecalis* und *liquefaciens* hergestellt worden war, präzipitierte nicht mit HCl-Extrakten des *Strept. durans*. Später reagierte ein neu hergestelltes Zymogeneserum mit den Extrakten des *Strept. durans* positiv. Ein Serum, das mit *Strept. durans* hergestellt worden war, präcipitierte mit allen 4 Typen.

Ähnliche Beobachtungen konnte SEELEMANN machen. Ein mit *Strept. liquefaciens* hergestelltes Kaninchenserum präcipitierte nur mit Formamidextrakten aus *Liquefaciens*stämmen, nicht jedoch mit Extrakten aus *Strept.*

faecium oder glycerinaceus; dagegen reagierte ein Faeciumserum mit allen Liquefaciensextrakten.

Zu dem *Vorkommen* der verschiedenen Enterokokken ist noch folgendes zu sagen: Der Strept. faecalis kommt naturgemäß recht häufig in Kuhmilch vor, von hier aus kann er auch in die verschiedensten Milchprodukte gelangen. Auch in Wasser kann er vorkommen; so ist er von WEBSTER in den Madraser Wässern häufiger gefunden worden, was vermutlich überall dort der Fall ist, wo die Kanalisations- und sonstigen hygienischen Verhältnisse zu wünschen übrig lassen (Abwässer). Ebenso ist der Strept. durans in Milch, Milchprodukten und im Darm gefunden worden (Rind, Pferd, Mensch) (SMITH und SHERMAN). Dasselbe gilt hinsichtlich des Strept. zymogenes (SMITH, NIVEN und SHERMAN). Alle diese Stämme wurden teilweise auch noch in pasteurisierter Milch nachgewiesen (SMITH). LANCEFIELD und HARE (1935) züchteten Enterokokken von der Vagina des Menschen.

Interessant ist, daß *dieselben Enterokokken* auch bei *Erkrankungen des Menschen* gefunden worden sind, während ihre Feststellung bei Erkrankungen der Tiere noch nicht sicher erfolgt, aber doch wahrscheinlich ist (SEELEMANN). Schon 1899 wurde der Strept. zymogenes von MACCOLLUM und HASTINGS bei Endokarditis des Menschen festgestellt. SHERMAN prüfte ebenfalls Stämme von menschlicher Endokarditis und fand ihre Zugehörigkeit zur Gruppe D. TORREY und MONTU untersuchten derartige Stämme aus Fällen von *Colitis ulcerosa*, *Ulcus ventriculi* und *Mastitis*. Auch in zahlreichen *deutschen* Arbeiten wird auf die *pathogene Bedeutung* der Enterokokken bei *Endokarditis*, *Appendicitis*, *Peritonitis* usw. hingewiesen (GUNDEL, EGGERS, KOCH u. a.), ohne daß im Einzelfalle ersichtlich ist, um welche Arten es sich hierbei handelt, weil insbesondere die serologische Gruppendifferenzierung nicht vorgenommen worden ist. Schon SACH hat (s. S. 475) darauf hingewiesen, daß ein großer Teil der von GUNDEL als Enterokokken bezeichneten Stämme als Strept. faecium oder glycerinaceus anzusprechen ist. Durch SEELEMANN und NOTTBOHM haben dann auch serologische Prüfungen an solchen Stämmen von menschlichen Krankheitsprozessen stattgefunden, die ihre Zugehörigkeit zur Gruppe D ergaben (Strept. faecium oder Strept. glycerinaceus).

Von SEELEMANN ist dann eine Reihe von Stämmen aus verschiedenem tierischen Material untersucht worden. Hierbei konnten Enterokokken der Gruppe D vom Typ des Strept. faecium, glycerinaceus und liquefaciens isoliert werden vom Hund, vom Pferd mit angeblicher Druse (der Stamm war nicht selbst herausgezüchtet worden), ferner aus dem Eiter von Pferden mit Wideristfisteln, aus zahlreichen Milchproben von Kühen mit Sekretionsstörungen (wobei aber eine sterile Probeentnahme nicht erfolgt war), aus Kuhkot; schließlich aus Sepsis bei einer Kuh. Es ist kein Wunder, daß Enterokokken bei der bakteriologischen Untersuchung von Tierkadavern häufiger herausgezüchtet werden, zumal wenn das Material nicht ganz frisch ist. Man muß immer damit rechnen, daß solche „Darmstreptokokken“ während einer schweren Erkrankung oder auch noch nach dem Tode (ähnlich wie Colibakterien) in die Körperorgane und in das Blut einwandern und dann bei der bakteriologischen Untersuchung, die oftmals erst nach einer ganzen Reihe von Stunden (oder womöglich erst nach Tagen) erfolgen kann, nachgewiesen werden.

Inwieweit Enterokokken *primär* an bestimmten Infektionen der Haustiere beteiligt sind, ähnlich wie es für einige menschliche Infektionen angenommen wird, muß noch weiter geklärt werden. Die Untersuchung möglichst frischen Sektionsmaterials oder womöglich schon frühzeitig entnommenen Materials von Schlachttieren ist hier sehr angebracht. Im Abschnitt II 2 unter Gruppe C wurde schon darauf hingewiesen, daß sicherlich manche der bei tierischen Krankheitsprozessen nicht allzu genau beschriebenen Diplo- und Streptokokken auch den Enterokokken angehören dürften. So sind verschiedentlich in der deutschen Fachliteratur aus Krankheitsprozessen des Pferdes, Fohlens, Rindes, Kalbes und Schweines angeblich echte Milchsäurestreptokokken vom Lactistyp gezüchtet worden (RUDOLF, v. SANDE, BISCHOFF). Nach den angegebenen biochemischen Merkmalen kann jedoch kaum bezweifelt werden, daß es sich bei diesen Stämmen sehr wahrscheinlich um Enterokokken aus der Gruppe D vom Typ des *Strept. faecium*, *glycerinaceus* oder *liquefaciens* gehandelt hat. Dasselbe gilt nach meiner Überzeugung hinsichtlich einiger Streptokokkenstämme aus Fohlenlähme, die HAUPT als *Strept. pyogenes equi* bezeichnet hat. Auch die Frage, ob der in der Literatur beschriebene *Strept. abortus equi* (gefunden bei einer Form des infektiösen Abortus des Pferdes) völlig identisch mit dem *Strept. pyogenes equi* (= *animalis*) ist, scheint mir noch nicht völlig geklärt. Nach den biochemischen Merkmalen, die hier teilweise beschrieben sind, kann es sich auch in einer Reihe von Fällen um Enterokokken (Gruppe D) gehandelt haben¹.

Nach den umfangreichen Untersuchungen der Amerikaner sowie von SEELEMANN und NOTTBOHM, ferner auch nach den Ergebnissen der Arbeiten von SACH und BÄNG, kann mit Sicherheit angenommen werden, daß der echte Milchsäurestreptococcus (*Strept. lactis* oder *lacticus*) nicht zu den Darmstreptokokken (Enterokokken Gruppe D) gehört. Er bildet vielmehr nach den serologischen Prüfungen von SEELEMANN und NOTTBOHM eine besondere Gruppe (s. nächsten Abschnitt), wenn er auch z. B. dem *Strept. faecium* biochemisch einigermaßen verwandt ist.

Eine *Umwandlung* des *Strept. lactis* in *Strept. faecium* (STORCK, DEMETER) erscheint nach diesen Erfahrungen so gut wie ausgeschlossen.

Ebenso wie der *Strept. lactis* gehört auch der *Strept. thermophilus*, der ja wohl auch bei Enterokokkeninfektionen des Menschen festgestellt worden ist (SACH), *nicht* zu der Gruppe D. Demnach kommen also bei den sog. Enterokokkeninfektionen Streptokokken vor, die *nicht* mit Gruppe D-Serum präcipitieren.

Abschließend soll noch darauf hingewiesen werden, daß der von GORINI (Mailand) beschriebene *Strept. acidoproteolyticus* ebenfalls ein Enterococcus ist. 3 SEELEMANN überlassene Stämme wurden als *Strept. liquefaciens* bestimmt; ihre Antigene reagierten bei der Präcipitation mit einem aus einem Stamm des *Strept. faecium* (Gruppe D) hergestellten Kaninchenserum *deutlich positiv*. GORINI hat übrigens in einer Arbeit aus dem Jahre 1928 bereits geäußert, daß unter den Drüsen- sowie Käsekokken u. a. eine Gelatine verflüssigende Art vorhanden ist (*Micr. acidoproteolyticus* I). Er faßt diese Formen unter dem Namen „Mammococcus“ oder „Caseococcus“ je nach ihrem Aufenthaltsort zusammen und möchte sie, wie er sagt, dem Enterococcus nahebringen. Nunmehr ist der Beweis erbracht, daß sie auch serologisch zu den Enterokokken gehören.

¹ Bei von mir vorgenommenen Prüfungen an 8 aus Stutenabort (Foeten) stammenden Kulturen konnten sämtliche Stämme als *Strept. pyog. anim.* (C) bestimmt werden.

Schließlich soll der Vollständigkeit halber erwähnt werden, daß der zu den Faulbrutbakterien (BORCHERT) gehörige *Strept. apis* („Ist z. B. der *Strept. apis* vorherrschend, so verwandeln sich die Maden in trockene, krümelige, sauer riechende Brocken“) zu den *Enterokokken* zu rechnen ist (TOMPSEN 1928). Kulturen des *Strept. apis* waren identisch mit dem *Strept. zymogenes* und *liquefaciens*. Auch HUCKER (1932) fand bei der Faulbrut Kulturen, die die gleichen Eigenschaften wie *Strept. liquefaciens* hatten. DAVIS und TARR (1936) identifizierten proteolytische und nichtproteolytische Faulbrutkulturen als *Strept. liquefaciens* und *glycerinaceus* bzw. *faecalis*.

Zuletzt sei die bei *Seidenraupen* vorkommende Schwindsucht (Macilenzia) erwähnt. Ätiologisch soll sie der sog. Schlaffkrankheit nahestehen. Nach GRANDORI muß man die Ursache in einem veränderten Stoffwechsel der Epithelzellen des Darmes suchen, auf welche die Vermehrung des *Strept. bombycis* folgt, der im Magen der Seidenraupe lebt. Diesen findet man auch im Darm der schlaffsüchtigen Seidenraupe. Ob auch dieser *Streptococcus* in die Gruppe der *Enterokokken* gehört, ist mir nicht bekanntgeworden, es wäre aber möglich.

Gruppe L (Strept. lactis, sog. echter Milchsäurestreptococcus).

Früher, und sogar bis in die Neuzeit hinein, ist immer wieder die Ansicht vertreten worden, daß eine scharfe Trennung der Streptokokken innerhalb der Gruppe der Milchsäurestreptokokken nicht möglich sei. Seitdem LISTER (1873, 1878) als erster in der Milch einen *Streptococcus* nachgewiesen hatte, den er damals als „*Bact.*“ *lactis* bezeichnete, und sowohl ESCHERICH (1887) als auch THIERCELIN (1899) aus dem Säuglingsdarm einen *Diplococcus* züchteten, den dieser „*Enterococcus*“ nannte, ist immer wieder die Frage nach der Identität der in der Milch und im Darm vorkommenden Streptokokken aufgetaucht. Die Schwierigkeiten hinsichtlich Unterscheidung der Streptokokken haben früher dazu beigetragen, daß für das gewöhnliche Milchsäurebacterium, das von LÖHNIS (1909) als *Strept. lactis* bezeichnet wurde, später immer verschiedene Namen wie *Strept. acidi lactici* (GROTHENFELD), *Bact. lactis acidi* (LEICHMANN), *Strept. lactis acidi* (KRUSE) geprägt worden sind. KRUSE sowie MORGENROTH und GOTSCHLICH haben die Ansicht vertreten, daß es sich bei den *Enterokokken* und dem *Strept. lactis* um die gleichen Arten handle, und daß die bei ihnen vorkommenden Unterschiede nur milieubedingt seien. Diese — infolge der nachgewiesenen serologischen Unterschiede — heute nicht mehr zutreffende Ansicht kommt auch bei GUNDEL zum Ausdruck. Selbst bei den Milchbakteriologen sind die Möglichkeiten einer scharfen Trennung zwischen den Milchsäurestreptokokken bestritten worden (DEMETER). Andererseits haben manche Humanmediziner doch den Eindruck gewonnen, daß gewisse Unterschiede zwischen den in der Mundhöhle bzw. im Darm vorkommenden Streptokokken und den Milchsäurestreptokokken vorhanden sind (WIRTH, HEIM, SCHLIRF und MEYER).

Es wurde schon darauf hingewiesen, daß nach den Arbeiten von BÂNG und SACH der echte *Strept. lactis* niemals im Kuhkot nachgewiesen worden ist. Dieser Keim fand sich nur im Darm von Schweinen, die mit saurer Milch gefüttert worden waren (BÂNG). SHERMAN (1938) gibt an, daß es keinem Forscher gelungen ist, soweit überhaupt genaue Differenzierungen vorgenommen wurden, den *Strept. lactis* im Euter, Darm oder in der Mundhöhle von Kühen nachzuweisen.

STARK und SHERMAN konnten den Strept. lactis dagegen wiederholt von Pflanzen züchten; im übrigen kommt er sehr selten in der Natur vor (BÅNG).

Bei Infektionen der Tiere und Menschen ist der Strept. lactis bisher nicht sicher festgestellt worden. Es liegen wohl einige Beobachtungen darüber vor, daß der Strept. lactis imstande sein soll, unter gewissen Bedingungen in der Milchdrüse der Kuh Sekretionsstörungen zu bewirken (RUDOLF, DIERNHOFER, SEELEMANN). Genaue serologische Prüfungen an solchen Stämmen sind aber bisher nicht erfolgt.

Als einer der ersten hat SHERMAN (1938) versucht, mit Strept. lactis ein gruppenspezifisches Serum herzustellen, das Serum reagierte aber immer nur typenspezifisch. Auf Grund der nur wenigen von ihm angestellten Versuche wagt er nicht sicher die Frage zu entscheiden, ob Strept. lactis ein gruppenspezifisches Antigen besitzt.

Die Frage, ob es gelingt, beim Strept. lactis ein gruppenspezifisches Antigen nachzuweisen, ist in neuester Zeit von SEELEMANN und NOTTBOHM mit *positivem Ergebnis* geprüft worden. Es gelang ihnen nämlich, mit bestimmten Lactisstämmen ein Kaninchenserum herzustellen, welches nicht nur den homologen (bzw. autologen) Stamm, sondern eine ganze Reihe von echten Lactisstreptokokken erfaßte. Von den immunisierten Kaninchen lieferte allerdings nur der kleinere Teil ein brauchbares präcipitierendes (gruppenspezifisches) Serum, eine Erfahrung, die auch in späteren Versuchen von SEELEMANN wiederholt bestätigt werden konnte. Auch erfaßten die Sera nicht alle geprüften Lactisstämmen. NOTTBOHM und SEELEMANN haben schon darauf hingewiesen, daß es noch weiterer Versuche zur Aufklärung der Tatsache bedarf, weshalb bei gleicher Immunisierungstechnik das eine Mal vorwiegend gruppen- und das andere Mal vorwiegend typenspezifische Antikörper im Kaninchenserum auftreten. Dennoch haben die genannten Versuchsansteller den Beweis erbracht, daß es — wenn auch unter gewissen Schwierigkeiten und nicht ganz regelmäßig — *möglich* ist, mit Strept. lactis ein gruppenspezifisches Serum zu gewinnen. Als Gruppenbezeichnung ist der Buchstabe *L* vorgeschlagen worden (weil die bisher bekannten Gruppen die Bezeichnung A—K tragen).

Das *L-Serum* reagierte *niemals* mit Extrakten von Enterokokkenstämmen (Gruppe D), ebenso wie auch *D-Serum* *niemals* mit Extrakten aus Lactisstämmen Präcipitation ergab. Somit ist also ohne Zweifel ein *ganz charakteristischer Unterschied innerhalb der Gruppe der Milchsäurestreptokokken* nachweisbar, was besonders der serologischen Gruppendifferenzierung zu danken ist, die in dieses bisher reichlich unklare Gebiet weitgehende Klärung gebracht hat. Auf einige außerdem noch nachweisbare wichtige Unterscheidungsmerkmale in biochemischer Hinsicht wird später hingewiesen werden.

Von den Amerikanern ist sodann außer den bisher genannten 5 Gruppen (A, B, C, D, L) noch eine *weitere Reihe von Gruppen* unter den Streptokokken festgestellt worden, die aber wohl nicht die große Bedeutung in der Bakteriologie und Medizin besitzen dürften. Immerhin sollen sie hier aufgeführt werden, da eine nähere Bearbeitung dieser Streptokokken besonders von deutscher Seite noch erwünscht ist. Auch im Kieler Institut haben wir uns mit diesen Gruppen infolge der Kriegsverhältnisse noch nicht näher befassen können. Das ausländische Schrifttum, welches diese folgenden Gruppen behandelt, ist aber eingehend von meinem Mitarbeiter NOTTBOHM bearbeitet worden.

Gruppe E.

Eine nähere Bezeichnung für die Streptokokken dieser Gruppe liegt nicht vor. Die Gruppe E wurde von LANCEFIELD auf Grund von Untersuchungen an 3 Kulturen, die aus *Milch* gezüchtet worden waren, aufgestellt. Es soll sich um *hämolytische* Streptokokken handeln.

PLASTRIDGE und HARTSELL (1937) züchteten Stämme der Gruppe E aus dem Euter von Kühen, jedoch waren diese Streptokokken nur schwach hämolytisch. Nach NOTTBOHM ist der in früheren Arbeiten von FROST, GUMM und THOMAS (1927) sowie von MINETT und STABLEFORTH (1934) beschriebene Strept. *infrequens* wahrscheinlich zur Gruppe E zu rechnen. Das gleiche soll für den von JONES als „*low-acid-producing*“-Streptococcus beschriebenen Keim gelten. HARE und FRY fanden 2 Stämme der Gruppe E bei Hunden.

(Biochemische Eigenschaften s. Abschnitt III B, Nr. 13, S. 533/34.)

Gruppe F.

Dieser Streptococcus ist bisher nur beim *Menschen* gefunden worden.

Von LONG und BLISS (1934), LONG, BLISS und WALCOTT (1934) sowie von BLISS (1937) sind sog. „*minute hemolytic streptococci*“ beschrieben worden, die sie bei gesunden Personen aus dem Halse (Nasen-Rachenraum), ferner aber auch bei Kranken, die an chronischen Krankheiten, wie Glomerulonephritis und rheumatischen Infektionen litten, fanden. Sie vermochten auf Kaninchenblutagarplatten β -Hämolyse hervorzurufen und ähnelten dem gewöhnlichen Typ der β -hämolytischen Streptokokken hinsichtlich ihrer morphologischen und kulturellen Eigenschaften. Sie sind jedoch wesentlich kleiner als letztere. Diese winzigen Streptokokken sind fakultative Anaerobier (weitere biochemische Eigenschaften s. Abschnitt III B, Nr. 14, S. 534). LANCEFIELD und HARE (1935) fanden 2 Stämme dieser Gruppe F in der Vagina bei Frauen mit fieberhaftem Puerperium, COLEBROOK, MAXTED und JONES (1935) fanden den Streptococcus auf der Haut und HARE und MAXTED im Kot von Menschen.

Gruppe G.

Die Streptokokken der Gruppe G scheinen etwas weiter verbreitet zu sein und sowohl bei Tieren als auch bei Menschen (gesunden wie kranken) vorzukommen.

Die Gruppe ist von LANCEFIELD und HARE (1935) zuerst beschrieben worden. LONG und BLISS haben dann ebenfalls serologisch zu dieser Gruppe gehörige Streptokokken erwähnt. Nach SHERMAN ist der von ANDREWES und HORDEY (1906) beschriebene Strept. *anginosus* zu der Gruppe zu rechnen.

Daß diese Streptokokken sehr häufig bei Tieren vorkommen müssen, geht daraus hervor, daß HARE und FRY unter 128 Stämmen hämolytischer Streptokokken aus Krankheitsprozessen bei Hunden 88mal Stämme der Gruppe G isolierten. Sie wurden auch bei gesunden Tieren gefunden und bei Krankheitsprozessen der Tiere sowie auch in der Nase, im Hals, in der Vagina, auf der Haut und im Kot des Menschen, wie aus den Arbeiten von LONG und BLISS (1934), LANCEFIELD und HARE (1935), HARE (1935), HARE und MAXTED (1935), COLEBROOK, MAXTED und JONES (1935) sowie DAVIS und GUZDAR (1936)

hervorgeht. Die genannten Autoren bringen sämtlich zum Ausdruck, daß diesen Streptokokken keine große pathogene Bedeutung zukommt.

(Biochemische Eigenschaften s. Abschnitt III B, Nr. 15, S. 535).

Gruppe H.

Die Gruppe ist bedeutungslos. HARE (1935) fand in der Nase und im Hals sowie auch im Kot des Menschen einige Stämme, die serologisch eine besondere Gruppe darstellten, die von ihm mit dem Buchstaben H bezeichnet wurde. SHERMAN hat ebenfalls einige solche Stämme beschrieben.

Gruppe K.

Auch diese Gruppe ist ohne Bedeutung; sie ist ebenfalls von HARE (1935) an Hand von 8 vom Hals und der Nase des Menschen stammenden Streptokokken, die serologisch *eine* Gruppe darstellten, aufgestellt worden.

Streptokokken ohne Gruppenantigen.

Es ist naturgemäß noch bei weiteren Streptokokken versucht worden, ein Gruppenantigen herzustellen, was jedoch bisher nicht gelungen ist. So erhielt LANCEFIELD (1935) mit Extrakten des Strept. *viridans* immer nur *typenspezifische*, niemals jedoch *gruppenspezifische* Reaktionen. Auch beim Strept. *salivarius* ist es nicht gelungen (GORDON 1922). SHERMAN hat versucht, mit einem Stamm des Strept. *bovis* ein gruppenspezifisches Antigen herzustellen, was aber auch nicht glückte, die diesbezüglichen Sera vom Kaninchen reagierten immer nur *typenspezifisch*. Kaninchen, die NOTTBOHM sowie auch SEELEMANN mit Strept. *uberis* immunisiert hatten, lieferten gleichfalls immer bloß ein Serum mit ausgesprochen *typenspezifischem* Charakter, ebenso verliefen Versuche mit Strept. *bovis*. Hier reagierte im allgemeinen das betreffende Serum bloß mit dem Antigen aus *dem* Streptokokkenstamm, mit dem das Tier immunisiert worden war. Bei Versuchen, mit Strept. *cremoris* ein Serum herzustellen, ergab sich überhaupt keine Reaktion, nicht einmal mit dem homologen Antigen (SEELEMANN). Weitere Versuche sind hier noch erwünscht.

Die Konstanz der Gruppen.

Die Tatsache, daß z. B. die meisten vom Menschen stammenden hämolytischen Streptokokken der Gruppe A und die meisten hämolytischen Streptokokken der Tiere der Gruppe C angehören, lassen naturgemäß die Wahrscheinlichkeit zu, daß diese Unterschiede genetisch stabil sind. Andererseits ist es sehr auffällig, daß z. B. Streptokokken der Gruppe A auch bei Tieren gefunden worden sind, ebenso wie in der tierischen C-Gruppe auch ein „human C“ vorkommt, der zuerst wohl beim Menschen — zwar nur in geringem Umfange — dann aber auch bei Tieren nachgewiesen worden ist. Diese Tatsache legt naturgemäß den Gedanken nahe, daß diese serologischen Unterscheidungsmerkmale auch wandelbar sein könnten. Die Arbeiten über diese Frage sind noch sehr spärlich. Mir ist hierüber nur eine Veröffentlichung bekanntgeworden, nämlich die von REICH (1935), der nachgewiesen haben will, daß ein A-Streptococcus durch laufende Kaninchenpassagen sich in einen anscheinend tierischen verwandelte; denn nach der 8. Passage waren 2 LANCEFIELDSche Kohlehydrate (Typ A und C) nachweisbar.

Diese Versuche sind noch keinesfalls ausreichend, da sie nur an einem Stamm vorgenommen wurden, sie müßten aber der Wichtigkeit wegen fortgesetzt werden.

3. Die Komplementbindung.

Auch die Komplementbindung ist für die Differenzierung von Streptokokken erprobt und angewendet worden. Schon 1917/18 versuchten KINSELLA und SWIFT hämolytische und nichthämolytische Streptokokkenstämme mit nicht einheitlichen biochemischen Merkmalen zu differenzieren. Sie verwendeten Antiforminextrakte und stellten dabei fest, daß die hämolytischen Streptokokken eine fast homologe Gruppe darstellten, während die nichthämolytischen Streptokokken sehr heterolog zu sein schienen. In vielen Fällen traten sog. Kreuzreaktionen auf, so daß sich keine klaren Ergebnisse erzielen ließen. NOTTBOHM vermutet, daß diese Kreuzreaktionen wahrscheinlich durch die in den Antiforminextrakten enthaltenen Nucleoproteine verursacht worden sind. Nach LANCEFIELD soll jedoch die Komplementbindung für die Differenzierung durchaus brauchbar sein, die Ergebnisse sollen mit denen der Präcipitation gut übereinstimmen. Aus naheliegenden Gründen ist aber die Präcipitation wegen ihrer leichteren und schnelleren Durchführbarkeit der Komplementbindung vorzuziehen.

4. Die Agglutination.

Es hat sich gezeigt, daß mit Hilfe der Agglutination keine Gruppendifferenzierung, sondern nur eine *Typendifferenzierung* möglich ist (NOTTBOHM). An und für sich bereitet auch die Agglutination wegen der ausgesprochenen Eigenschaft vieler Streptokokken zur Spontanagglutination größere Schwierigkeiten. Diese Spontanagglutination ist besonders bei „rauh“ wachsenden Streptokokken beobachtet worden. Zur Vermeidung dieser Störungen sind zahlreiche Versuche angestellt worden, auf die hier jedoch nicht weiter eingegangen werden soll. Ein gewisses Mittel hierzu ist allem Anschein nach die häufige Überimpfung der betreffenden Streptokokkenstämme auf künstliche Nährböden, wobei verschiedentlich eine Abnahme der Spontanagglutination festgestellt worden ist (NOTTBOHM). Auch mit Hilfe der Antiforminbehandlung der Kulturen soll es gelungen sein, die Schwierigkeiten der Spontanagglutination zu beheben, jedoch nicht bei allen Stämmen (GUNDEL und WÜSTENBERG). Durch das Antiforminverfahren sollen außerdem gewisse öfter auftretende Mitagglutinationen beseitigt werden.

Mit tierischen Streptokokkenstämmen ist bisher die Agglutination nur im geringen Umfange vorgenommen worden. So hat NOTTBOHM Versuche mit dem Strept. *agalactiae* angestellt, aber wegen der ausgesprochen rauhen Kolonieförmigkeit bei diesen Stämmen keine brauchbaren Ergebnisse erzielt.

Bessere Erfolge hatten wohl GUNDEL, WÜSTENBERG und HEINE mit Stämmen des Strept. *pyogenes haemolyticus* (Gruppe A) zu verzeichnen.

Die bei der Agglutination öfter auftretenden Mitagglutinationen müssen durch Absorption bzw. Absättigung der Sera mit heterologen Stämmen beseitigt werden. STABLEFORTH hat sich hiermit besonders befaßt. Allerdings soll es vorkommen, daß unter Umständen auch ein Teil der spezifischen Antikörper mit absorbiert wird.

Für die Durchführung der Methode ist sowohl das Objektträger- als auch das Röhrchenverfahren versucht worden.

Die Ergebnisse der Agglutination sollen — bei geeigneter Testflüssigkeit und brauchbarem Serum — mit den Ergebnissen der *typenspezifischen* Präcipitation übereinstimmen.

Im allgemeinen dürfte jedoch der *gruppenspezifischen* Einteilung, wie sie mit Hilfe der Präcipitation möglich ist, *größere praktische Bedeutung* — vor allem auch bei Bestimmung der tierischen Streptokokken — zukommen als der Typendifferenzierung.

5. Die Typendifferenzierung der Streptokokken.

Nach den Ausführungen im Abschnitt II A 1 liegt der Hauptwert der *Gruppendifferenzierung* in der einfachen Möglichkeit der Feststellung und Einteilung der Streptokokken mit ihrer Hilfe. Dagegen scheint die *Bedeutung der serologischen Typendifferenzierung* nach den Arbeiten der Humanmediziner über bestimmte Streptokokken, Pneumokokken und Meningokokken, vorwiegend auf dem Gebiet der Immunotherapie dieser Infektionen zu liegen. Jedoch dürfte hier das Vorkommen mehr oder weniger vieler Typen (etwa 30 bei den menschlichen hämolytischen Streptokokken) sehr erschwerend wirken. Außerdem hat sie wohl auch durch die außerordentlichen Fortschritte der Chemotherapie der Kokkeninfektionen seit DOMAGK und zahlreichen anderen Autoren an Bedeutung stark verloren. Immerhin soll nicht verkannt werden, daß eine kombinierte Anwendung der Chemo- und Immunotherapie in manchen Fällen vielleicht noch bessere Heilerfolge zu erzielen vermag, eine Frage, die insbesondere auf dem Gebiete der Streptokokkeninfektionen der Tiere noch eingehenden Studiums bedarf.

Bei den Streptokokkeninfektionen der Tiere sind die Typen-Differenzierungsversuche noch nicht so weit gediehen. Dennoch liegt eine Reihe von Arbeiten über die beim *Strept. agalactiae* gefundenen *Typen* vor (STABLEFORTH, LANCEFIELD u. a.). Sie sind mit Hilfe der Agglutination und Präcipitation festgestellt worden.

Es muß hier noch einmal daran erinnert werden, daß auch mit Hilfe der Präcipitationsmethode Typen festgestellt werden können, was darauf beruht, daß — wie schon im Abschnitt II A 1 ausgeführt, an dem Eiweißkörper (Nucleoproteid) der Streptokokken *auch eine Substanz mit typenspezifischem Charakter* haftet. Diese ist z. B. beim *Strept. agalactiae* als Kohlehydrat erkannt worden.

So fanden STABLEFORTH (1932) in England und LANCEFIELD in Amerika (1934) bei der Gruppe B 3 Typen; später stellte LANCEFIELD in Amerika noch eine Type mehr fest.

Vergleichende Untersuchungen mit Hilfe der Absorptionsmethode zeigten, worauf НОТТВОИМ hinweist, daß die englischen Typen mit den amerikanischen Typen serologisch nicht identisch waren. STABLEFORTH stellte sodann bei weiteren Prüfungen (1937) noch 2 Typen fest. Er schlägt eine Typenbezeichnung vor, die allein etwa 12 verschiedene Typen umfaßt (1a — 1b — 1c — 1d — 2a — 3a — 3b — 3c — 3 — 4a — 4b — 6a). In der Regel wurde in einem Euterviertel und auch bei einer Kuh immer nur ein Typ gefunden.

Zusammenfassend muß hierüber festgestellt werden, daß die Streptokokken-differenzierung mit Hilfe der Agglutination und Präcipitation zum Zwecke der

Aufstellung von *Typen* gerade bei den verschiedenen Infektionen der Tiere noch eingehender bearbeitet werden müßte. Jedoch erscheint es fraglich, ob ihr ein besonderer praktischer Wert zukommt.

6. Die praktische Bedeutung der serologischen Gruppendifferenzierung.

Es ist angebracht, nach dem bisher Gesagten noch einmal die praktische Bedeutung der serologischen Gruppendifferenzierung kurz zusammenzufassen, zumal ich selbst *eigene* Erfahrungen hierüber sammeln konnte.

Der *Hauptwert* dieses Verfahrens dürfte darin liegen, daß mit seiner Hilfe heute eine *sicherere Eingruppierung und Bestimmung* vieler bei Infektionen der Tiere und Menschen sowie auch bei gesunden Individuen vorkommenden Streptokokken möglich ist, als dies lediglich mittels biochemischer Verfahren geschehen kann. Aus dem früheren Schrifttum hat sich ja ganz einwandfrei ergeben, daß die biochemische Differenzierung allein nicht in der Lage war, auf diesem Gebiet eine Klärung herbeizuführen. Es sei nur an die Schwierigkeiten der Eingruppierung bei den „Enterokokken“, „Milchsäure“- und „Milch“-Streptokokken erinnert. Die serologische Gruppendifferenzierung hat z. B. eindeutig bewiesen, daß der *echte* Milchsäurestreptococcus, der *Strept. lactis*, *nichts mit den Enterokokken* (*Strept. faecium* und verwandte Arten) *gemein hat*, sondern *serologisch scharf von letzteren getrennt werden kann*, obwohl alle diese Streptokokken biochemisch gewisse Verwandtschaft aufweisen. Serologisch bildet der *Strept. lactis* eine besondere Gruppe L, während in die Gruppe D die meisten Enterokokken fallen. Es bestehen also doch *biologische Unterschiede* zwischen diesen beiden „Milchsäure“-Streptokokken.

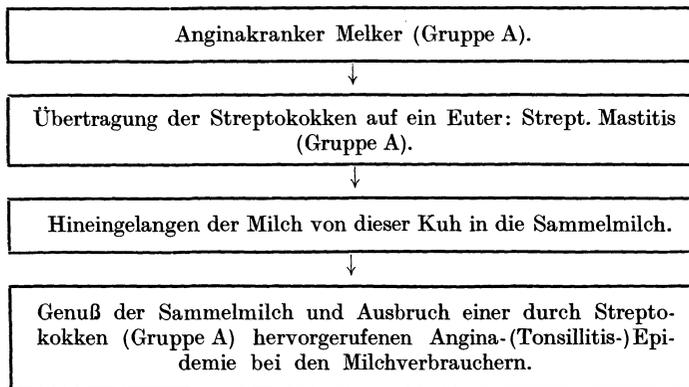
Erwähnt werden soll in diesem Zusammenhange die Tatsache, daß mir verschiedentlich von erfahrenen Milchbakteriologen als *Strept. lactis* bezeichnete Stämme übergeben wurden, die einwandfrei mit Gruppe D-Serum reagierten, nicht jedoch mit L-Serum, und die auch sonst einige biochemische Eigentümlichkeiten aufwiesen, die sie ganz eindeutig in die Enterokokken eingruppierten. Hierbei sind noch einige biochemische Unterscheidungsmerkmale zu berücksichtigen, auf die amerikanischen Autoren mit Recht hingewiesen haben, die von deutscher Seite jedoch bisher nicht genügend beachtet worden sind, wodurch gewissermaßen Fehlbeurteilungen entstanden (s. auch Abschnitt III A, Nr. 12 und 13, S. 517). Bei Anwendung der in dieser Arbeit angegebenen Bestimmungsverfahren wird die Diagnose künftig mit *größerer Sicherheit* gestellt werden können.

Sodann können wir heute auch bei den großen Gruppen der *hämolytischen* Streptokokken der Tiere und des Menschen klarer sehen insofern, als die Präzipitation deutlich 2 *Hauptgruppen* unterscheiden läßt: Nämlich die *Gruppe A* (hauptsächlich Mensch) und die *Gruppe C* (hauptsächlich Tier). Biochemisch sind sonst diese beiden Gruppen, wie noch gezeigt werden wird, ziemlich nahe verwandt.

Von allen diesen Gruppen läßt sich der *Strept. agalactiae*, der ja den Milchsucker angreift und somit auch zu den „Milchsäure“- oder „Milch“-Streptokokken gerechnet werden könnte, auf Grund seiner Zugehörigkeit zu einer besonderen serologischen Gruppe (B) trennen.

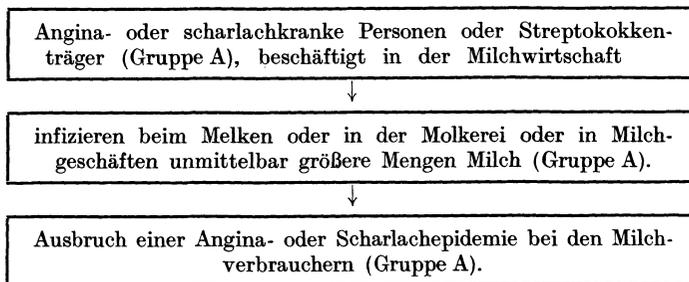
Weiterhin ermöglicht die serologische Differenzierung eine *sichere Beweisführung* und *genauere Aufklärung* in solchen Fällen, in denen es sich darum handelt, festzustellen, ob z. B. eine *Übertragung tierischer Streptokokken auf den Menschen* stattgefunden hat. Ich erinnere nur an die noch strittige Frage der Übertragbarkeit von Drusestreptokokken auf den Menschen. Da die Drusestreptokokken des Pferdes serologisch zur Gruppe C und die Erysipel- und Anginastreptokokken des Menschen in der Regel zur Gruppe A gehören, wird nun in künftigen Fällen die serologische Bestimmung hier Klärung bringen. Auch der *umgekehrte* Fall, ob vielleicht von streptokokkenkranken Menschen aus Tiere infiziert werden können, läßt sich jetzt schneller klären. Dies spielt z. B. eine sehr wichtige Rolle bei allen sog. *Milchepidemien*, bei denen bekanntlich folgende *Möglichkeiten* und *Zusammenhänge* auf Grund epidemiologischer Beobachtungen vorliegen können.

1. *Gruppe A-Streptokokken.*



Solche Streptokokkenepidemien sind bekanntlich namentlich in Amerika, aber auch in anderen Ländern, bloß nicht sicher in Deutschland, in größerer Zahl beobachtet und beschrieben worden.

2. Die *Gruppe A-Streptokokken* können auch unter *Umgehung des Kuh-euters* unmittelbar in die Sammelmilch gelangen.



Als ein *Beispiel* dieses Zusammenhanges kann die PINNEBERGER *Scharlach-epidemie* in Schleswig-Holstein aus dem Jahre 1937 gelten.

Eine „Spontan“-Mastitis durch den Gruppe A-Streptococcus ist meines Wissens bisher noch nicht beobachtet worden.

3. Besteht die Möglichkeit, daß auch „*human C*“-Streptokokken bei solchen Zusammenhängen beteiligt sind, die ja bekanntlich beim Menschen und auch bei Tieren vorkommen können. Solche Fälle müßten dann nicht nur serologisch, sondern auch noch durch die Fibrinolysereaktion (s. Abschnitt III A, Nr. 14, S. 534) geklärt werden.

4. In allen anderen Fällen, in denen Mastitiden des Rindes durch den *Strept. pyogenes haemolyticus animalis* (VON SEELEMANN UND HADENFELDT, DIERNHOFER, HERGESELL sowie VON STEENBLOCK schon wiederholt auch in Deutschland mit Sicherheit festgestellt) hervorgerufen werden, wird eine Epidemiefahr *nicht* zu befürchten sein, da dieser Streptococcus der *Gruppe C* angehört, und diese pyogene Streptokokkenart nach den bisherigen Beobachtungen *nicht* auf den Menschen übertragbar ist.

Weiterhin hat die serologische Gruppendifferenzierung die interessante Tatsache ans Licht gebracht, daß Streptokokken der Gruppe B vom Agalactiaetyp, dessen Vorkommen bisher nur bei der Mastitis der Kuh bekannt war, auch beim Menschen und bei anderen Tieren (z. B. Pferd) angetroffen werden können. Soweit sie beim Menschen gefunden worden sind (z. B. in den Fällen von WÜSTENBERG und SEELEMANN bei Säuglingen), muß bei künftiger Gelegenheit ein hier etwa bestehender Zusammenhang mit dem Trinken von galtsreptokokkeninfizierter Kuhmilch noch geklärt werden.

Überhaupt ist die serologische Gruppendifferenzierung sehr gut geeignet, uns Aufschluß darüber zu geben, welche Streptokokken überhaupt bloß bei Tieren oder nur beim Menschen oder aber bei beiden vorkommen. Von einigen wissen wir heute ganz genau, daß sie sowohl beim Menschen als auch bei Tieren nicht nur normalerweise vorkommen (z. B. im Darm oder auf Schleimhäuten und sonst in der Außenwelt), sondern auch, wie z. B. die Enterokokken, zu schweren Infektionen beim Menschen und wahrscheinlich auch bei Tieren führen können. Jedenfalls ist erwiesen, daß an sich harmlose saprophytische Streptokokken der Gruppe D in ihrem serologischen (und auch biochemischen) Verhalten völlig mit derselben Art, wie sie bei schwersten Infektionen in Reinkultur gefunden wird (z. B. Enterokokken-Endokarditis, Enterokokken-Sepsis usw.), übereinstimmen.

Ebenso hat die serologische Differenzierung gezeigt, daß die hämolytischen Streptokokken von der Gruppe C und A, die ja bekanntlich auch auf der Haut und den Schleimhäuten gesunder Tiere bzw. Menschen gefunden werden, mit den Stämmen, die aus schwersten Erkrankungsfällen herausgezüchtet werden können, serologisch völlig übereinstimmen.

Wir haben es hier also sowohl bei den Enterokokken als auch den hämolytischen Streptokokken mit *derselben Erscheinung* zu tun: Diese Arten können vermutlich auf Grund einer Allgemeinschädigung des Organismus bzw. im Anschluß an eine lokale Störung von ihrem Aufenthaltsort aus (z. B. Schleimhäute bzw. Darm) in den Körper eindringen, ihren bisherigen saprophytischen Charakter gewissermaßen aufgeben und nun zu einer regelrechten Infektion mit unter Umständen allen Folgen führen. Man wird als Ursache hierfür eine *Störung der normalen Immunitätslage*, die im gesunden Organismus das weitere Eindringen und Virulentwerden der Keime verhütet, annehmen dürfen.

Und schließlich soll noch ein Gebiet erwähnt werden, auf dem uns die serologische Gruppendifferenzierung gleichfalls weiter helfen bzw. Klärung

bringen kann: Das ist die Frage der *Umwandlung* oder des „Überganges“ bestimmter Streptokokken in andere Arten, die sowohl bei den Milchsäure- als auch den vergrünenden und hämolytischen Streptokokken schon mehrfach erörtert worden ist. Wichtig ist in diesem Zusammenhange die Feststellung, daß der *Strept. viridans* kein Gruppenantigen bildet und *serologisch mit keinem der Seren der 5 Hauptgruppen A, B, C, D und L oder der Nebengruppen reagiert*. Diese Tatsache dürfte eher *gegen als für* die Möglichkeit einer Umwandlung von Viridans- in hämolytische Streptokokken sprechen. Zweifellos sind die Viridans- und Gruppe A-Streptokokken *auf Grund ihres biologischen Verhaltens ganz klar voneinander zu trennen*. In diesem Zusammenhange wird auch die serologische Prüfung aller sog. Zwischen- und Übergangsformen in Zukunft noch von besonderem Interesse sein.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die bisher wenig beachtete serologische Gruppendifferenzierung mit Hilfe der Präcipitation einen *großen Fortschritt* auf dem Gebiete der so umfangreichen und deswegen auch vielfach ungeklärten Streptokokkenbakteriologie und -epidemiologie bedeutet. Sie ist sicherlich geeignet, die allgemeine Verständigung unter den Spezialbakteriologen künftig wesentlich zu erleichtern. Sie führt auch nicht so ins „Uferlose“, wie das hinsichtlich der Typendifferenzierung mancher Arten doch wohl befürchtet werden muß.

Zweckmäßig erscheint es, wie SEELEMANN und NOTTBOHM vorgeschlagen haben, künftig in allen Fällen eine *genauere und einheitliche Bezeichnung* unter den Streptokokkenarten vorzunehmen in der Form, daß die *Gruppenzugehörigkeit* — soweit ihre Bestimmung mit einem der bekannten Seren möglich ist — *stets angegeben* wird, z. B.:

Strept. pyogenes humanus (Gruppe A),
 Strept. pyogenes „human C“ (Gruppe C),
 Strept. pyogenes animalis (Gruppe C),
 Strept. equi (Gruppe C),
 Strept. agalactiae (Gruppe B),
 Strept. faecium } Enterokokken (Gruppe D),
 Strept. glycerinaceus }
 Strept. lactis (Gruppe L) usw.

Nach den festgestellten Tatsachen spielt also der *Fundort* nicht die Rolle wie die serologische Gruppendifferenzierung, wenn auch ersterer hinsichtlich des Vorkommens der Arten bei Tier und Mensch sowie in bezug auf das Vorhandensein von pathologischen Veränderungen, die mit der Streptokokkenbe- oder -ansiedlung bzw. -infektion zusammenhängen, von Bedeutung und Interesse ist.

Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß die künftige Forschung auf diesem Gebiet noch weitere Streptokokken mit Gruppenantigen findet.

III. Die Differenzierung der Streptokokken mittels biochemischer Verfahren.

Allgemeines.

Folgender Grundsatz soll vorausgeschickt werden: *Die Prüfung der biochemischen Eigenschaften der gefundenen Streptokokken ist gleichfalls von größter Bedeutung für die Eingruppierung; sie soll keineswegs durch die serologische*

Gruppendifferenzierung überflüssig gemacht werden. Es wird gezeigt werden, daß die biochemischen Merkmale bei vielen Streptokokkenarten der Tiere (und ebenso des Menschen) weitgehend konstant sind, und daß die Streptokokken mit gleichem oder doch annähernd gleichem biochemischen Verhalten auch in der Regel in ein und dieselbe serologische Gruppe hineingehören.

Voraussetzung für die kulturelle Bestimmung ist die *Anwendung einheitlicher Prüfungsverfahren* und *gleichmäßig zusammengesetzter Nährmedien*. Schon geringfügige Abweichungen in der Zusammensetzung oder Herstellungsweise in verschiedenen Instituten können zu unterschiedlichen, sogar irreführenden Ergebnissen führen.

Dennoch lehrt die Erfahrung, daß selbst bei aller Einheitlichkeit und Gleichmäßigkeit in der Handhabung der diagnostisch wichtigen Nährmedien bei Streptokokkenstämmen ein- und derselben Herkunft und Art doch gewisse Unterschiede festgestellt werden können, Abweichungen vom „normalen“ Verhalten, die zu unklaren Einreihungen der betreffenden Art geführt haben bzw. führen können. Nicht zuletzt hierauf sind die sog. Übergangs- und Zwischenformen (Varietäten) zurückzuführen, die besonders zu einer Verwirrung auf dem Gebiet der Streptokokkenbestimmung beigetragen haben.

Nach den Ausführungen über die serologische Gruppendifferenzierung sind wir aber nunmehr in der Lage, wohl in den meisten Fällen solche zweifelhaften oder „aus der Rolle fallenden“ Formen genau einzugruppieren, falls die betreffenden Streptokokken überhaupt ein gruppenspezifisches Antigen besitzen. Bei den übrigen Streptokokken jedoch, bei denen diese Möglichkeit der serologischen Gruppendifferenzierung nicht besteht, müssen wir vorläufig mit der Durchführung der biochemischen Bestimmung allein auszukommen versuchen.

Auf dem Gebiet der *biochemischen Differenzierung* der tierischen Streptokokken liegen zahlreiche Erfahrungen und Arbeiten auch von deutschen Autoren vor (KLIMMER und HAUPT, DIERNHOFER, RUDOLF, SEELEMANN u. a.). Durch ihre Forschungen ist die Bestimmung der Streptokokken schon vor Jahren, ehe die serologischen Prüfungsverfahren bekannt waren, immer weiter gefördert worden. Auch das Ausland hat zu diesen Fortschritten sehr wesentlich beigetragen, wozu aber noch als besonderer Vorteil kommt, daß hier schon frühzeitiger auch die serologische Differenzierung vergleichsweise herangezogen wurde.

In *eigenen* jahrelangen Versuchen sind zahlreiche Nährmedien zur Differenzierung herangezogen worden. Auf Grund dieser Erfahrungen ist mit der Zeit eine Reihe von Kriterien herausgearbeitet und an Hand von Prüfungen an zahlreichen Stämmen *einer* Art ziemlich festgelegt worden. Es kann daher hier festgestellt werden, nachdem im letzten Jahr auch gleichzeitig die Präcipitation zur Bestimmung mehrerer 100 Stämme mit herangezogen wurde, daß die *kombinierte Überprüfung* dieser ganz bestimmten *biologischen Kriterien* nach meiner Ansicht zu einer *Erleichterung* in der Diagnose zu führen geeignet ist, die auch anderen Autoren bei ihren Arbeiten über Streptokokken eine Hilfe sein wird. Im folgenden soll daher der *Weg der biochemischen Differenzierung*, wie er sich bei Streptokokkenuntersuchungen in meinem Institut bewährt hat, gezeigt werden.

Zunächst folgt eine *Übersicht* über die verschiedenen *Nährböden* bzw. *Prüfungsverfahren*, deren Vereinheitlichung unbedingt angestrebt werden muß.

*A. Die Nährböden und Prüfungsmethoden
für die biochemische Differenzierung der Streptokokken.*

In einer früheren Arbeit (1939) ist schon einmal von mir eine Übersicht zur „Biologie der pathogenen Euter-Streptokokken“ gegeben worden. Die dort angegebenen Nährböden sind in der Folgezeit durch weitere Verfahren, die zum Teil den Forschungsergebnissen ausländischer Autoren entnommen sind, ergänzt und erweitert worden. Auf Grund eigener vergleichender Prüfungen habe ich ein Schema aufgestellt, nach dem von mir zahlreiche Streptokokkenstämme von Tier und Mensch in letzter Zeit durchgeprüft worden sind; es ist im Verein mit der serologischen Gruppendifferenzierung nach eigenen Erfahrungen zur Bestimmung der Streptokokkenarten recht gut geeignet. Das Schema — die „Streptokokkenreihe“ — umfaßt im allgemeinen folgende Prüfungen:

1. Wachstum in Bouillon und auf Bouillonagar. 2. Wachstum in Lackmilch. 3. Wachstum in Methylenblau Milch 1 : 20 000 und 1 : 1 000 (zum Vergleich kann auch Wachstum in gewöhnlicher Vollmilch geprüft werden). 4. Bestimmung der End-p_H in Laktosebouillon. 5. Spaltung verschiedener Kohlehydrate bzw. mehrwertiger Alkohole, vor allem: Raffinose, Trehalose, Sorbit, Inulin, Glycerin. 6. Spaltung in Äsculinbouillon. 7. Wachstum in Natriumhippuratbrühe. 8. Wachstum in 4%iger Peptonbouillon (NH₃-Bildung). 9. Verflüssigung von Gelatine. 10. Wachstum auf Blutagar (Hämolyse). 11. Wachstum auf 10- und 40%igem Galleblutagar. 12. Wachstum auf 6,5% NaCl-Agar. 13. Wachstum in einer Bouillon von 9,6 p_H. 14. Prüfung auf Fähigkeit, Fibrin zu lösen (Fibrinolyse). Schließlich kann auch noch eine Pathogenitätsprüfung an Laboratoriumstieren erfolgen, der jedoch keine allzu große Bedeutung beizumessen ist.

Bei manchen Streptokokkenarten sind später im Abschnitt III B auch noch einige weitere Merkmale angeführt, soweit sie von anderen Autoren geprüft und als wertvoll bezeichnet worden sind.

1. Bouillon und Bouillonagar. *a) Herstellung.* In der üblichen Weise (am besten) unter Verwendung von Pferdefleisch mit Zusatz von 0,3% NaCl + 0,2% Natriumphosphat und 1,0% Pepton Witte. Einstellung auf 7,4 p_H, Agar entsprechend.

b) Veränderungen (Bouillon). Die Wuchsformen sind selbstverständlich bei den einzelnen Gruppen bzw. Arten von Streptokokken nicht immer besonders charakteristisch. Es kommen gleichmäßige, mehr oder weniger starke Trübungen vor (mikroskopisch gewöhnlich Diplokokken oder kurze Ketten), ferner bröcklige, bröcklig-schleimige oder schleimige Bodensatzbildung unter völligem Klarlassen der Bouillon (wie z. B. beim typischen Strept. agalactiae) oder mit verschieden starker Trübung der Bouillon. Die „Bröckel“ sowie die „schleimige Flockenbildung“ weisen auf längere Kettenknäuel bzw. auf sehr lange Streptokokken hin.

Die Oberflächenkolonien auf Agar sind ebenfalls nicht besonders charakteristisch. Dennoch zeichnen sich einige, wie der Strept. agalactiae, durch besonders lockere Peripherie aus, während der Strept. lactis und die Enterokokken gewöhnlich mehr glattrandige oder fein „gezackte“ Kolonien bilden. Die Streptokokken der Gruppe C dürften in der Mitte zwischen beiden liegen.

Durch Zusatz von Zucker oder Serum wird das Wachstum vieler Streptokokken, insbesondere der Gruppe A- und C-Streptokokken, üppiger gestaltet.

Eine wesentlich größere Bedeutung für die Differenzierung besitzt die

2. Lackmusmilch. *a) Herstellung.* Möglichst saubere und gesunde Vollmilch einmal aufkochen, abkühlen lassen, durch ein Sieb filtrieren und alsdann 2,5% Lackmustinktur (Schering-Kahlbaum) zufügen. Abfüllen auf Reagensröhrchen (je etwa 6—7 ccm), an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopf sterilisieren. Vor Gebrauch 2—3 Tage im Brutschrank auf Keimfreiheit prüfen.

Früher habe ich einen Zusatz von 7% Lackmustinktur angegeben. Von dieser Höhe bin ich jedoch im letzten Jahr heruntergegangen, weil festgestellt wurde, daß manche Streptokokken (z. B. Gruppe A und C) gegenüber einer so starken Konzentration doch etwas empfindlich sind. Man erhält ein besseres Wachstum und auch besser zu bewertende Veränderungen bei einem geringeren Zusatz.

b) Veränderungen. In der Hauptsache lassen sich 4 Wachstumsarten unterscheiden: Keine oder nur ganz schwache Rötung, keine Gerinnungserscheinungen (wie z. B. durch den den Milchzucker in Milch nicht oder nur ganz schwach angreifenden Strept. equi). — Schwächere Rötung und keine Gerinnung oder nur in der Kuppe bzw. im unteren Teil des Röhrchens (wird vielfach durch die pyogenen hämolytischen Streptokokken der Gruppe A und C bewirkt). Rötung und Gerinnung, unter Umständen schwache Aufhellung im unteren Teil des Röhrchens (z. B. bei dem sich gut vermehrenden und den Milchzucker stark angreifenden Strept. agalactiae). — Reduktion und Gerinnung mit nachfolgender Rötung von oben her (ebenfalls stark säuernde Streptokokken aus der Gruppe L und D; bei einer Art, dem Strept. liquefaciens, kommt es zur Auflösung des Gerinnsels mit stärkerer Molkenbildung).

Es empfiehlt sich, zur Unterscheidung bzw. Bestimmung einzelner Arten das Wachstum nicht nur bei 37°, sondern auch bei 10 und 45° zu prüfen. So wachsen sowohl der Strept. lactis (Gruppe L) als auch die Enterokokken bzw. Milchsäurestreptokokken, wie Strept. faecium und verwandte Arten (Gruppe D), noch bei 10° C; bei 45° C zeigt jedoch der Strept. lactis im allgemeinen keine Vermehrung, während die Gruppe D-Streptokokken hier gewöhnlich so wie bei 37° C wachsen. Die hämolytischen Streptokokken der Gruppen A und C sowie die Streptokokken der Gruppe B vermögen sich nicht bei 10° zu vermehren.

Auf die Bedeutung der Lackmusmilch ist schon von HEIM 1924 hingewiesen worden.

3a. Methylenblausmilch 1 : 2000. *a) Herstellung.* Eine beliebige Anzahl von sterilen Reagensröhrchen wird mit 9 ccm sauberer, gesunder Vollmilch gefüllt und an 3 aufeinander folgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopf sterilisiert. In jedes dieser Röhrchen wird alsdann 1 ccm einer sterilen 0,05%igen wäßrigen Methylenblaulösung (Methylenblau nach KOCH) gegeben; letzteres wird zuvor durch 3maliges halbstündiges Erhitzen im Dampftopf sterilisiert. Nach dem Zufügen der Farbstofflösung zu den Röhrchen ist bei sauberem Arbeiten eine nochmalige Sterilisierung der Milch nicht erforderlich. 2 Tage im Brutschrank auf Keimfreiheit prüfen.

3b. Methylenblausmilch 1 : 1000. *a) Herstellung.* Wie bei 3a angegeben; zur Erzielung einer Farbstoffkonzentration 1 : 1000 wird jeweils 1 ccm einer 1%igen sterilen wäßrigen Methylenblaulösung zugegeben.

b) Veränderungen (zu 3a und 3b). Keine Veränderung in Konsistenz und Farbe bedeutet, daß die betreffende hineingepfite Streptokokkenart durch

die Methylenblaukonzentration in der Vermehrung gehemmt wird. So treten gewöhnlich bei den Gruppen A und C sowie bei der Gruppe B keine Veränderungen der Methylenblaumilch (weder bei 1 : 20000 noch bei 1 : 1000) ein. Nur manche hämolytische Streptokokken bewirken eine vorübergehende Reduktion bei 1 : 20000, ohne sich aber regelrecht zu vermehren. Die Gruppe B wird ebenfalls in beiden Konzentrationen gehemmt. Viel aktiver sind dagegen hier die Gruppe D und L. Sie bewirken bei 37° Reduktion und Gerinnung im ganzen Röhrchen (der Strept. liquefaciens außerdem eine weitgehende Auflösung des Caseins mit starker Molkenabscheidung); der Strept. lactis bringt die Milch gewöhnlich noch schneller zur Gerinnung als die Gruppe D-Streptokokken.

4. End-p_H in Laktosebouillon. a) *Herstellung der Milchzuckerbouillon.* Es empfiehlt sich, an Stelle von Pferdefleisch *Fleischextrakt* (Liebig) zu verwenden, weil in Pferdefleischbouillon bei Beimpfung mit Streptokokken öfter schwache Säuerung eintritt, ohne daß irgendwelche Zucker besonders zugefügt wurden.

| | | | |
|-----------------------------------|--------|-----------------------|-----|
| Aqua dest. | 1000,0 | NaCl | 3,0 |
| Fleischextrakt (Liebig) | 10,0 | Natr. phosph. | 2,0 |
| Pepton Witte | 10,0 | p _H 7,4 | |

Zu der fertiggestellten klaren (filtrierten) Bouillon werden noch 10 g Lactose gefügt. Abfüllen in Röhrchen zu etwa 10 ccm. 3mal Dampftopf 1/2 Stunde.

b) *Bestimmung* der End-p_H erfolgt nach 10tägiger Bebrütung, und zwar entweder mit Hilfe des Ionometers oder aber mit Hilfe der üblichen Indikatoren im Komparator nach MICHAELIS; man kann sie auch sehr gut und einfach mit Hilfe des Indikatorpapiers (Lyphanstreifen) vornehmen. Hierbei lassen sich folgende Unterschiede erkennen:

Den höchsten p_H-Wert liefern die hämolytischen Streptokokken der Gruppen A und C, weil sie den Milchzucker nur in geringem Maße angreifen. Am wenigsten greift ihn nach unseren Erfahrungen der Strept. equi an. Die End-p_H liegt hier gewöhnlich über 6,2; bei den anderen hämolytischen Streptokokken dagegen etwas niedriger (5,4—5,9 p_H). Die End-p_H bei Streptokokken Gruppe B liegt in der Regel bei 4,3—4,9; durchschnittlich noch etwas niedriger geht sie bei den Gruppen L und D herunter (etwa 4,2—4,6).

Angaben über den erhaltenen End-p_H-Wert lassen sich nur vergleichen, wenn immer genau derselbe Nährboden verwendet wird; andernfalls ergeben sich unter Umständen beträchtliche Unterschiede, wie in vergleichenden Versuchen mit in anderer Weise hergestellten Nährmedien (z. B. Frischfleisch statt Fleischextrakt oder durch Colibakterien vergärtes Fleischwasser) festgestellt wurde. Manche Autoren haben die End-p_H auch in Glucosebouillon angegeben, wodurch natürlich andere Werte resultierten.

5. Weitere Kohlehydratnährmedien. a) *Herstellung.* Bei der Bereitung der sog. „Zuckernährböden“ ist darauf zu achten, daß die Grundlage (das Fleischwasser) frei von Kohlehydraten ist. Am geeignetsten ist daher auch hier *Fleischextraktbouillon*. Herstellung also wie unter 4. mit Zusatz anderer Kohlehydrate und Lackmuslösung (KUBEL-TIEMANN).

Für die Differenzierung der Streptokokken spielen in der Hauptsache Trehalose, Sorbit, Glycerin, weniger Raffinose, Saccharose, Mannit, Salicin und Inulin eine Rolle. Der Zusatz dieser Kohlehydrate bzw. höherwertigen Alkohole erfolgt in Mengen von 1%. Bei der Herstellung werden zu 100 oder 200 ccm *Fleischextraktbouillon* 3% Lackmuslösung (KUBEL-TIEMANN) gefügt;

alsdann eine halbe Stunde im Dampftopf sterilisieren. In diese Lackmusbouillon wird 1% der angegebenen Kohlehydrate gegeben; Kölbchen bis zum Auflösen der Zucker kurz erwärmen, abfüllen zu etwa 6—7 ccm auf Reagenströhrchen. Zum Schluß an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopf sterilisieren.

b) *Veränderungen.* Die verschiedenen Streptokokkenarten greifen im allgemeinen diese Kohlehydrate ganz verschieden an. Ein Hauptunterschied besteht darin, daß z. B. die serologischen Gruppen A, C sowie die Gruppe B sich viel weniger aktiv verhalten als z. B. die Streptokokken der Gruppe D und andere saprophytische Streptokokken, wie z. B. auch die Gruppe L. Von einiger Bedeutung ist auch der Unterschied, der sich bei verschiedenen Streptokokkenarten in der Sorbit- und Trehalosevergärung ergibt; die Mehrzahl der Stämme des Strept. pyogenes animalis (nicht jedoch der Strept. equi) greift Sorbit deutlich an, nicht dagegen Trehalose. Umgekehrt verhalten sich die Gruppe A-Streptokokken insofern, als hier die Mehrzahl der Stämme wohl die Trehalose, nicht aber Sorbit angreift. Auch der Strept. pyogenes „human C“ greift Sorbit nicht an, dagegen in der Regel Trehalose. Jedoch sei darauf hingewiesen, daß in jeder Gruppe *Ausnahmen* vorkommen können insofern, als z. B. unter den Stämmen des Strept. pyogenes animalis auch solche beobachtet werden, die Sorbit nicht verändern und umgekehrt unter den hämolysischen Streptokokken der Gruppe A solche vorhanden sind, die die Trehalose nicht angreifen.

6. **Äsculinbouillon.** a) *Herstellung.* Gewöhnliche *Fleischextraktbouillon* (wie oben beschrieben) wird mit 0,1% Äsculin Merck versetzt. Nach dem Abfüllen in Röhrchen zu je etwa 6—7 ccm an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopf sterilisieren. Diese Äsculinbouillon unterscheidet sich äußerlich von gewöhnlicher Bouillon durch eine deutlich bläuliche Fluorescenz.

b) *Veränderungen.* Eine etwa durch Streptokokken hervorgerufene Spaltung des Äsculins erkennt man schon grobsinnlich daran, daß die blaue Fluorescenz verschwindet, und die Flüssigkeit etwas intensiver gelb wird. Um die Spaltung erkennbar zu machen, fügt man zu der 3—4 Tage alten Streptokokkenkultur 1 ccm einer 7%igen FeCl_3 -Lösung. Haben die Keime das Glykosid gespalten, so tritt sofort ein intensiv grünschwarzer Niederschlag auf; andernfalls ist der Niederschlag gelblichgrau. Es gibt auch noch Zwischenstufen (z. B. mehr olivgrüner bzw. nicht so schwarzer Niederschlag), die als „schwach positiv“ zu werten sind.

An Stelle des Eisenchlorids kann man zu der 3—4 Tage bebrüteten Bouillonkultur auch einige Tropfen (bis 0,5 ccm) einer 1%igen wäßrigen Lösung von Ferricitrat (*Ferrum citricum oxydatum*) geben.

Auf die Vorzüge dieser Äsculinbouillon hat DIERNHOFER hingewiesen. Der Vorteil liegt darin, daß man mit ihrer Hilfe z. B. den Strept. lactis und uberis (Spaltung) vom Strept. agalactiae, dysagalactiae und pyogenes (keine Spaltung) unterscheiden kann¹. Jedoch kommen zuweilen auch hier Abweichungen vor.

7. **Natrium-Hippuratbrühe.** a) *Herstellung.* Nach AYERS und RUPP (zit. nach KLIMMER und HAUPT) kann die Herstellung in nachstehender Weise erfolgen:

¹ Nach eigenen und den Befunden der Amerikaner gibt es unter den Pyogenes animalis-Stämmen auch solche, die Äsculin + sind.

| | | | |
|---------------------------|--------|--------------------------|---------------------|
| Pepton | 10 g | 1%ige Eisenchloridlösung | 1 Tropfen |
| Pepsin | 5 g | Aqua dest. | 1000 ccm |
| Calciumchlorid | 0,03 g | Natronlauge bis zu | p _H 7,1. |
| Natriumhippurat | 10 g | | |

Das Ganze wird erhitzt, filtriert und auf Röhrechen abgefüllt; 2mal $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopf sterilisieren.

Nach KLIMMER und SCHÖNBERG kann die Hippuratbrühe auch noch in anderer Weise bereitet werden:

| | | | |
|---------------------------|----------|---------------------------|------|
| Fleischwasser | 1000 ccm | Natriumhippurat | 10 g |
| Pepton | 10,0 g | Traubenzucker | 2 g |
| 2basisches Kaliumphosphat | 1,5 g | p _H | 7,2. |

b) *Veränderungen.* Bei der Aufspaltung der Hippursäure entsteht Benzoesäure und Glykokoll. Die Benzoesäure fällt auf Zusatz von 0,5 ccm 50%iger Schwefelsäure zu 2 ccm einer aufgespaltenen Hippuratbrühe als ein dichter, krystallinischer Niederschlag aus; die nicht aufgespaltene Hippursäure bleibt dagegen in Lösung. Die Benzoesäure nimmt man in Äther, der auch die Hippursäure löst, auf. Die Ätherlösung wird abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Petroläther, der nur noch die Benzoesäure löst, behandelt. Nach Abdunsten der abgegossenen Petrolätherlösung bleibt die feinkrystallinische Benzoesäure zurück, die bei vorsichtiger Erhitzung sublimiert. Zum chemischen Nachweis der Benzoesäure wird der Rückstand in verdünntem Ammoniak gelöst. Auf dem Wasserbad wird das überschüssige Ammoniak vertrieben. Auf Zusatz von Eisenchlorid entsteht in der Lösung von benzoesaurem Ammoniak ein charakteristischer, fleischfarbener Niederschlag. Das zu verwendende Hippurat ist zuvor auf Freisein von Benzoesäure in obiger Weise zu prüfen.

Nach den Angaben der beiden Autoren kann auch der direkte Nachweis der abgespaltenen Benzoesäure in der Hippuratkultur erfolgen, der aber weniger scharf ist. Hierzu setzt man zu 2 ccm Kultur 2 ccm einer 12%igen Eisenchloridlösung mit 0,2—0,25% konzentrierter HCl zu. Ist Benzoesäure vorhanden, so soll die auftretende Trübung mindestens 10 Min. bestehen bleiben. Manche Streptokokkenstämme (*agalactiae* und *uberis*) haben die Eigenschaft, Hippursäure zu spalten. Auch unter den Streptokokken der Gruppe D spalten die meisten Stämme Natriumhippurat. Dagegen verhalten sich hier im allgemeinen negativ die Stämme der Gruppen A und C sowie auch der Strept. *lactis*. Ferner sollen es auch nicht spalten die Stämme der Gruppen E, F, G und H, der Strept. *cremoris*, *thermophilus*, *salivarius*, *equinus*, *bovis*, *acidominimus*.

8. **Peptonbouillon (NH₃-Nachweis).** a) *Herstellung.* Gewöhnliches Fleischwasser — aus Extrakt hergestellt — mit 4% Witte-Pepton auf p_H 7,4 einstellen und auf Röhrechen abfüllen. Sterilisieren.

b) *Nachweis.* Zum Nachweis von NH₃ nimmt man 0,2 ccm der 3—4 Tage lang bebrüteten Kulturen und fügt hinzu 3 ccm Aqua destillata, 1 ccm 4%ige Phenollösung, 1 ccm Hypochloritlösung. Letztere wird hergestellt, indem man zu 20 Teilen 33%igen Chlorkalks 100 Teile Aqua destillata fügt, ferner 15 Teile Kaliumcarbonat in 100 Teilen Aqua destillata löst, dann beides mischt und filtriert. [Das Aqua destillata muß auf NH₃-Gehalt geprüft werden, indem man ebenfalls diese Reagenzien hinzufügt. Bei Anwesenheit von Ammoniak tritt eine Grünblaufärbung ein (Ablesen nach 10—15 Min.).]

Bei Anstellung der Reaktion ist auf Grund eigener Feststellungen zu beachten, daß gewöhnlich auch die fertige Peptonbouillon bei Hinzufügung der oben genannten Reagenzien schon einen blassen grünlichen Schimmer annimmt, was wohl auf Abspaltung von Spuren Ammoniaks infolge der Sterilisierung des Nährbodens zurückzuführen ist. Infolgedessen muß die fertige Nährflüssigkeit stets zur Kontrolle mitgeprüft werden. Nur deutlich grünliche Verfärbungen, die stärker als in der Kontrolle hervortreten, sind als positiv oder schwach positiv (je nach Intensität) zu beurteilen.

Nach den in der Literatur vorliegenden und zum Teil auch selbst gemachten Feststellungen erfolgt keine NH_3 -Bildung durch *Strept. cremoris*, *thermophilus*, *salivarius*, *equinus*, *bovis* und *inulinaceus*. Innerhalb der Gruppen A, B, C, D und L besitzt dieser Nährboden für die Differenzierung keine besondere Bedeutung, da alle diese Streptokokken die Reaktion nach eigenen Beobachtungen meist positiv ausfallen lassen.

9. Gelatine. a) *Herstellung.* Zum fertig hergestellten Pferdefleischwasser mit den üblichen Zusätzen setzt man 15% Gelatine hinzu und läßt die Mischung zum Zwecke des Quellens 1—2 Stunden kalt stehen. Alsdann zwecks völliger Auflösung 20—30 Min. im Dampftopf kochen; p_{H} -Zahl nochmals nachprüfen, eventuell etwas alkalisieren (p_{H} 7,4). Abkühlen lassen auf 50—60° und etwas Albumin zum Zwecke des Klärens zusetzen. Nochmals im Wasserbad längere Zeit kochen, bis starke Ausfällung eingetreten ist. Filtrieren durch Watte und 3mal im Dampftopf sterilisieren.

b) *Veränderungen.* Es gibt nur wenige Streptokokken, die die Gelatine verflüssigen. Der bekannteste Vertreter ist der besonders den Milchbakteriologen geläufige *Strept. liquefaciens* (Gruppe D-Enterokokken).

10. Blutagar (Hämolyse). a) *Herstellung.* Als Grundlage dient gewöhnlicher Agar. Zu dem verflüssigten Agar werden 5% steril entnommenes defibriertes Blut vom Schaf, Rind oder Pferd (eventuell Mensch) gefügt (in meinem Institut wird gewöhnlich Schafblutagar verwendet). Geringe Mengen Material werden auf diesen Platten zweckmäßig mit einem DRIGALSKI-Spatel gleichmäßig verteilt, um isolierte Einzelkolonien zu erzielen.

b) *Veränderungen.* In der Hauptsache lassen sich bei *Oberflächenkolonien* folgende Wuchsformen beobachten: 1. *Keine* Hämolyse, keine Veränderung des Nährbodens. 2. *Schwache* Hämolyse, der hämolytische Hof ist sehr schmal, in ihm sind noch zahlreiche ungelöste rote Blutkörperchen erkennbar. Bei ganz dünn gegossenen Platten kann die aufgehellte Zone fast durchsichtig sein. Bei manchen Streptokokkenstämmen weist der Hof einen grünlichen Schimmer auf („Vergrünung“). Diese schwache Form der Hämolyse ist nicht zu wechseln mit 3. der *vollständigen* Hämolyse, bei der die hämolytische Zone um die Kolonien herum gewöhnlich breiter als bei 2. und auch vollständig durchsichtig ist. Die Erythrocyten sind in unmittelbarer Nähe der Kolonie vollständig aufgelöst.

Es kann vorkommen, daß sich diese vollständige Hämolyse insbesondere bei alten Sammlungsstämmen mit der Zeit abschwächt und dann etwa so ausfällt wie bei 2. Durch Mäusepassagen kann sehr oft die Eigenschaft der vollständigen Hämolyse wieder hergestellt werden.

Manche Streptokokken, wie z. B. *Strept. agalactiae*, kommen in mehreren Wuchsformen vor. Dieser Galtstreptococcus bewirkt nach eigenen Erfahrungen

niemals eine vollständige Hämolyse, während die pyogenen Streptokokken der Gruppen A und C (mit Ausnahme des Strept. dysgalactiae, der keine oder schwache Hämolyse macht) wohl ausnahmslos vollständige Hämolyse verursachen, wenn die Stämme frisch aus dem kranken Material stammen. Auch bei Weiterhaltung in der Sammlung bewahren die A- und C-Streptokokken in der Regel sehr lange ihre hämolytischen Eigenschaften (Aufbewahrung in Blutbouillon). Unter den Enterokokken haben die Amerikaner einen Strept. zymogenes (Gruppe D) beschrieben, der vollständige Hämolyse machen soll.

Die von mir als „vollständig“ bezeichnete Hämolyse ist identisch mit der β -Hämolyse nach BROWN (Tiefenkolonien). Die charakteristische Form der α -Hämolyse ist nach BROWN folgende: Nach 24 Stunden Bebrütung bei 37° sind die Tiefenkolonien von einer schmalen Zone etwas grünlich verfärbter Blutkörperchen umgeben. Eine Hämolyse kann bei einzelnen Kolonien angedeutet sein. Nach weiteren 24 Stunden bei 37° ist das Bild unverändert, nur sind die Kolonien etwas größer geworden. Wird nun die Platte in den Eisschrank gebracht, so erfolgt innerhalb eines Tages die Bildung eines deutlichen hämolytischen Saumes um die Kolonie. Bei erneutem Einstellen in den Brutschrank kann sich nach 24 Stunden wiederum um den hämolytischen Hof eine neue grüne Zone bilden. Stellt man die Platte nochmals in den Eisschrank, so kann sich wieder der hämolytische Hof bilden usw. Es kommen auf diese Weise unter Umständen mehrere vergrünende Zonen und mehrere hämolytische Höfe (Ringe) zustande.

Es sind auch Übergänge, so vom α - zum β -Typus, beschrieben, die von BROWN als α I bezeichnet werden. Hierbei soll die hämolytische Zone nicht so vollkommen blank erscheinen, wie dies beim β -Typus der Fall ist. Bei dem α I-Typus lassen sich in der aufgehellten Zone immer noch ungelöste Erythrocyten erkennen.

Der γ -Typus zeichnet sich durch vollkommenen Mangel eines hämolytischen Vermögens aus.

Von KLIMMER und HAUPT wird folgende Erklärung für die α - bzw. α I-Hämolyse gegeben: Die Streptokokkenkolonien bilden Säure und Wasserstoff-superoxyd, durch deren Zusammenwirken bei 37° C Bleichung und Fixierung der Erythrocyten erfolgt, und das Hämoglobin in ein dem Methämoglobin nahestehendes grünliches Abbauprodukt verwandelt wird. Nach Unterbrechung der Wasserstoffsuperoxydbildung (bei niedriger Temperatur) und nach Verflüchtigung des gebildeten Wasserstoffsuperoxyds diffundiert die Säure über die fixierten roten Blutkörperchen hinaus in den Blutkörperchenagar und löst die ersten auf.

Die Angaben über das Verhalten des Strept. agalactiae in diesem Blutagar sind in der in- und ausländischen Literatur nicht ganz einheitlich, zum Teil dürften sogar Verwechslungen vorgekommen sein. Manche Autoren haben gewisse Streptokokkenstämme als „schwach β -hämolytisch“ bezeichnet; möglicherweise sind dies aber α I-hämolytische nach BROWN gewesen. KLIMMER und HAUPT geben an, daß der Strept. agalactiae vorwiegend nach dem Typus α wächst, selten nach dem Typus α I, verhältnismäßig häufig nach dem Typus γ , *niemals* jedoch nach dem β -Typus. Auch nach den Erfahrungen von SEELEMANN verursacht der Galtstreptococcus *niemals* β -Hämolyse.

Schließlich soll es noch einen γ -G-Typus geben, der keine Hämolyse hervorruft, aber grün wächst.

Ich möchte hier betonen, daß es meines Erachtens zweckmäßiger ist, bei der alten SCHOTTMÜLLERSchen Beurteilung nach dem *Oberflächenwachstum* zu bleiben. Fest steht, daß hier viele Agalactiaestämme keine Veränderung des Blutagars bewirken und daß andererseits auch ziemlich viele Agalactiaestämme eine schwache Hämolyse verursachen. Eine besondere epidemiologische Bedeutung kommt jedoch diesem Verhalten sicher nicht zu. *Wesentlich* ist vielmehr die Unterscheidung von denjenigen Streptokokken, die auf der Blutplatte eine sog. vollständige Hämolyse verursachen, weil es sich bei derartigen Stämmen in der Regel um solche von pathogener Bedeutung (Gruppe A und C) handelt. Es ist meines Erachtens überhaupt zweckmäßig, lediglich bei denjenigen Streptokokken von hämolytischen zu sprechen, denen die Eigenschaft der *vollständigen* Hämolyse innewohnt. Unabhängig von mir haben DAVIS und ROGERS einen ähnlichen Standpunkt vertreten, indem sie vorschlagen, als β -Hämolyse nur eine starke und klare Hämolyse zu bezeichnen. In Zweifelsfällen soll eine Reagensglasbestimmung der Hämolyse erfolgen: Bei β -Stämmen entsteht über der Blutkörperchenkuppe eine durchsichtige rote Zone. Andernfalls sollen die betreffenden Streptokokken nicht als „hämolytisch“ bezeichnet werden.

11. Galle-Blutagar (10 und 40%ig). *a) Herstellung.* Der Blutagar wird so hergestellt, wie unter 10. beschrieben. Zu dem Agar werden außer 5% Blut gleichzeitig noch 10 bzw. 40% sterile Rindergalle gegeben. Um die Galle steril zu bekommen, wird aus der abgebundenen nichteröffneten Gallenblase eines Rindes die Galle vorsichtig entnommen und 3mal im Dampftopf an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde erhitzt. Gut mischen und zu Platten ausgießen.

b) Wachstum. Ungehindertes Wachstum auf beiden Gallekonzentrationen zeigen der Strept. agalactiae, der Strept. lactis und die Gruppe D-Streptokokken. Die Streptokokken der Gruppe A werden durch die Galle deutlich gehemmt, und zwar zeigen sie schon auf dem 10%igen Galle-Blutagar gewöhnlich nur schwaches oder überhaupt kein Wachstum mehr. Die Streptokokken der Gruppe C verhalten sich ähnlich; jedoch wird der Strept. equi schon auf dem 10%igen Galleagar in seinem Wachstum völlig gehemmt. Der Strept. uberis zeigt auf dem 10%igen Galle-Blutagar noch ungehindertes Wachstum, während er auf dem 40%igen nur spärlich wächst. Der Strept. dysagalactiae zeigt schon auf dem 10%igen Galleagar nur spärliches Wachstum, durch den 40%igen Gallezusatz wird er völlig gehemmt.

12. Kochsalzagar (6,5%ig). *a) Herstellung.* Gewöhnlicher Pferdefleischwasseragar mit 6,5% NaCl. Die NaCl-Lösung soll gesondert sterilisiert und dem Agar zugefügt werden.

13. Stark alkalische Bouillon (9,6 p_H). *a) Herstellung.* Gewöhnliches Pferdefleischwasser auf 9,6 p_H eingestellt mit den üblichen Zusätzen (ohne Zucker).

b) Unterscheidungsmerkmale. Der Wert der beiden unter 12. und 13. genannten Nährmedien ist besonders von SHERMAN und STARK (1934), SHERMAN, STARK und MAUER (1937), SHERMAN und WING (1935), SMITH, NIVEN und SHERMAN (1937) sowie von SHERMAN (1938) betont worden. Beide Nährböden

können mit Vorteil zur *Unterscheidung des Strept. lactis von den Gruppe D-Streptokokken* herangezogen werden, wie auch Untersuchungen von SEELEMANN und NOTTBOHM erwiesen haben. Die Enterokokken (Gruppe D) wachsen gewöhnlich noch in dem stark kochsalzhaltigen Agar sowie auch in der stark alkalischen Bouillon, dagegen wachsen hier die anderen Streptokokken, insbesondere auch der *Strept. lactis*, nicht mehr. Nach *eigenen* Beobachtungen kommen allerdings unter den Enterokokken zuweilen Stämme vor, die in beiden Nährböden nur äußerst kümmerliches Wachstum zeigen.

14. Prüfung auf Fibrinolyse. Auf die Fähigkeit, Fibrin zu lösen, ist besonders in den Arbeiten von TILLET und GARNER (1933), GARNER und TILLET (1934), TILLET (1935), VAN DEVENTER und REICH (1934), STUART-HARRIS (1935) und DE BENEDETTI (1936) hingewiesen worden. Nicht aus jedem Blut läßt sich ein geeignetes Plasma gewinnen. Von SARTORIUS wurde ferner festgestellt, daß die Lysebereitschaft des Plasmas von männlichen Personen stärker als die von weiblichen ist. Dieser Autor hat auch nachgewiesen, daß zwischen Fibrinolysevermögen eines Stammes und seiner Virulenz kein unmittelbarer Zusammenhang besteht. Die Fibrinolysebildung soll auch von dem Nährboden abhängen, in dem die Streptokokken gezüchtet worden sind; so soll sie z. B. in 2% Glucosebouillon stärker sein als in 0,05%iger (WITEBSKY und NETER).

Nach den Erfahrungen NOTTBOHMS kann man die Fibrinolyseprüfung in folgender Weise vornehmen:

a) Gewinnung des Fibrins. Zu 10 ccm Oxalatplasma (0,02 g Natriumoxalat auf 10 ccm Blut) gibt man 5 ccm gesättigte Ammoniumsulfat- oder Kochsalzlösung tropfenweise hinzu und löst das ausgefallene Fibrinogen nach Abzentrifugieren in 10 ccm gepufferter physiologischer Kochsalzlösung (p_H 7,6) wieder auf.

b) Gewinnung des Thrombins. Sie erfolgt in 2 Stufen. Für die Gewinnung des Prothrombins wird zunächst das Plasma mit der 10fachen Menge destillierten Wassers verdünnt und im Eisbad gekühlt. Durch Einleiten von Kohlensäure läßt sich das Prothrombin dann ausfällen (10—15 Min. reichen in der Regel aus). Der durch Zentrifugieren der Flüssigkeit gewonnene Niederschlag wird alsdann in gepufferter physiologischer Kochsalzlösung (p_H 7,6) gelöst, und zwar so, daß die ursprüngliche Menge des Plasmas wieder hergestellt ist. Durch Zusatz von 1 ccm einer 2,5%igen $CaCl_2$ -Lösung zu 10 ccm Prothrombinlösung scheidet sich Fibrin aus, das sich bei sorgfältigem Arbeiten gut abrollen läßt. Die dann überbleibende opaleszierende Flüssigkeit besitzt im hohen Maße die Fähigkeit, Fibrin zur Gerinnung zu bringen.

c) Ausführung. 0,2 ccm Fibrin werden mit 0,7 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und zu dieser Verdünnung 0,5 ccm einer 24stündigen Streptokokken-Serumbouillonkultur hinzugefügt. Bei Zusatz von 0,1 ccm Thrombin tritt in der Regel nach 10—15 Min. eine Gerinnung des Fibrins ein. Die Zeit, in der die Auflösung des Fibrins erfolgt, wird von dem Augenblick der Gerinnung an gerechnet. Beobachtung bei Zimmertemperatur (Traubenzuckerbouillonkulturen eignen sich für diese Prüfung weniger gut, da im sauren Medium eine ganz erhebliche Verzögerung der Gerinnung des Fibrinogens eintreten kann).

Zur *Kontrolle* setzt man 1 Röhrchen mit 0,2 ccm Fibrin + 0,7 ccm physiologischer NaCl-Lösung + 0,1 ccm Thrombin (also ohne Kultur) an, um zu sehen, ob die Gerinnung in dem Röhrchen anhält.

d) *Unterscheidung.* Die Fähigkeit, Fibrin zu lösen, haben die meisten Stämme des *Strept. pyogenes humanus* (Gruppe A) sowie des *Strept. „human C“* (Gruppe C). Sie lösen nur das *Menschenfibrin*. Im übrigen besitzen auch alle anderen hämolytischen Streptokokken eine gewisse Fähigkeit, Fibrin zu lösen, jedoch ergeben sich bei quantitativer Auswertung ganz erhebliche Unterschiede zwischen den von Menschen und Tieren stammenden Streptokokken [SCHMIDT (1936) sowie SCHLÜTER und SCHMIDT (1936)]. Über diese Frage könnten noch mancherlei Prüfungen an tierischen Streptokokkenstämmen angestellt werden.

15. Pathogenität. Die Prüfung der isolierten Streptokokkenstämmen auf ihr pathogenes Verhalten gegenüber Laboratoriumstieren besitzt nur eine verhältnismäßig geringe Bedeutung. Wohl hat sie eine gewisse Bedeutung für die experimentelle Prüfung von chemotherapeutischen Präparaten auf ihren Wert gegen die verschiedenen Streptokokkeninfektionen.

Das geeignetste Versuchstier ist die Maus. Im allgemeinen sind die Stämme der Gruppe A mäusepathogen, ebenso die Stämme der Gruppe C mit Ausnahme des *Strept. dysagalactiae*. Injektionsdosis und Applikationsart spielen eine gewisse Rolle. Meist sterben aber die Versuchstiere schon nach subcutaner Verimpfung verhältnismäßig geringer Streptokokkenmengen. Nicht so regelmäßig erliegen Kaninchen und Meerschweinchen der Infektion.

Die Streptokokken der Gruppe B sind nach den bisherigen Erfahrungen im allgemeinen nicht für kleine Versuchstiere pathogen; desgleichen nicht der *Strept. lactis*.

Die Enterokokken (Gruppe D: *Strept. faecium*, *glycerinaceus*, *liquefaciens* usw.) sollen zum Teil für Mäuse pathogen sein. Ob sich hierbei vielleicht besonders solche Stämme auszeichnen, die von Krankheitsprozessen stammen, müßte noch weiter untersucht werden.

Über die Pathogenität der Streptokokken der übrigen serologischen Gruppen liegen noch keine ausreichenden Versuche vor.

B. Die wichtigsten biochemischen Merkmale der Streptokokken.

a) Streptokokken mit Gruppenantigenen.

1. *Strept. pyogenes humanus* (Gruppe A). *Vorkommen.* Der wichtigste und häufigste beim Menschen vorkommende hämolytische Streptococcus. Sehr oft auch auf der Hals- und Nasenschleimhaut gesunder Personen. Alleiniger Erreger oder Erreger von sekundärer Bedeutung bei den häufigsten, meist gefährlichen menschlichen Streptokokkeninfektionen, wie Tonsillitis, Angina, Erysipel, Meningitis, Puerperalfieber, Scharlach, Otitis, Rheumatismus, Sepsis; sodann in Wunden und in der Luft von Operationssälen. Ferner nicht selten bei Mischinfektionen, z. B. Diphtheriebakterien + Streptokokken, Tuberkulosebakterien + Streptokokken.

Im übrigen auch bei Tieren gefunden worden: z. B. bei Mastitiden des Rindes (Gefahr der Milchepidemien!). Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß der *A-Streptococcus* Spontanmastitiden verursacht. Er kann auch sekundär von streptokokkeninfizierten Personen in die Milch gelangen. Ferner ist der Streptococcus noch aus Fällen von chronischer Endometritis und Abortus des Pferdes, Septicämie und Abortus des Schweines, Abortus, Metritis und Septicämie der Kuh, verschiedenen Krankheitsprozessen des Hundes, Pneumonie des Fuchses,

Septicämie des Kaninchens, Lymphadenitis des Meerschweinchens sowie Bronchitis bei Küken gezüchtet worden.

Mit seinem Vorkommen bei den verschiedensten Krankheitsprozessen der Tiere ist demnach zu rechnen.

Ebenso liegt eine *Übertragbarkeit* vom Menschen auf das Tier und umgekehrt im Bereich des Möglichen.

Der Streptococcus ist zweifellos identisch mit dem z. B. von FEHLEISEN (1882), ROSENBACH (1884), SCHOTTMÜLLER und einem Teil der von DAVIS (1912) beschriebenen pyogenen hämolytischen Streptokokken (von DAVIS als Strept. epidemicus bezeichnet).

Die biochemischen Merkmale sind folgende:

Strept. pyogenes humanus (Gruppe A).

| | |
|--|--|
| Agar: | im allgemeinen gutes Wachstum — hellgraue Kolonien mit fein gezacktem Rand — Zentrum etwas dunkler. |
| Bouillon: | flockig-bröckliger Bodensatz mit überstehender klarer oder leicht getrübler Bouillon. |
| Gramfärbung: | gram + kurze und mittellange, vielfach verschlungene Ketten |
| Lackmusmilch bei 37°: | innerhalb weniger Tage schwache Rötung; der größere Teil der Stämme bewirkt nur in der Kuppe Gerinnung. Oft überhaupt keine Gerinnung. Selten ist das ganze Röhrchen geronnen (Beobachtung bis zu 10 Tagen). |
| Methylenblaulmilch 1:20000: | niemals nennenswerte Vermehrung, gelegentlich schwache Reduktion, meist nur in der Kuppe bzw. im unteren Teil des Röhrchens. |
| Methylenblaulmilch 1:1000: | niemals Wachstum — keine Veränderungen. |
| Vollmilch: | meist in der Kuppe Gerinnung (wie bei Lackmusmilch). Selten ganz geronnen. |
| End-p _H in Lactosebouillon: | 6,0—5,6 (selten darunter). |
| Raffinose: | — |
| Trehalose: | + (ein Teil der A-Stämme greift <i>nicht</i> an!). |
| Sorbit: | — |
| Mannit: | — (wenige Stämme greifen etwas an). |
| Inulin: | — |
| Glycerin: | — |
| Äsculin: | — (ein Teil greift schwach an; was aber nicht als + zu werten ist) |
| Na-Hippurat: | — |
| NH ₃ aus Pepton: | + |
| Verflüssigung von Gelatine: | — |
| Blutagar: | vollständige Hämolyse (β -H.). |
| Fibrinolyse: | die Mehrzahl der Stämme löst menschliches Fibrin. |
| Galle-Blutagar 10%, 40%: | viele Stämme wachsen nicht einmal auf 10%; manche Stämme wachsen noch spärlich auf 10%. Auf 40% niemals Wachstum. |
| 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| Pathogenität: | hauptsächlich Mäuse, geringer für Meerschweinchen und Kaninchen. |

Abweichungen. Von manchen Autoren ist angegeben worden, daß die A-Streptokokken stets Trehalose angreifen und Sorbit nicht. Die Tierstämme der Gruppe C sollen sich gerade umgekehrt verhalten. Es kommen jedoch zweifellos bei beiden Arten *Ausnahmen* vor; nach eigenen Erfahrungen greifen sogar die meisten Stämme der Gruppe A Trehalose ebensowenig an wie Sorbit.

Von manchen Autoren ist auch noch die Salicinvergärung herangezogen worden; zweifellos gibt es Stämme der Gruppe A, die sich hier + und solche, die sich — verhalten. Als ein Merkmal von Bedeutung kann daher die Salicinprüfung nicht angesprochen werden.

Die Eigenschaft der vollständigen Hämolyse kann bei längerer Fortzüchtung (Sammlungsstämme!) unter Umständen verlorengehen (LANCFIELD, SEELEMANN), läßt sich aber wohl zumeist durch Mäusepassagen wiederherstellen.

2. Strept. agalactiae (Gruppe B). *Vorkommen.* Hauptsächlich als Erreger des gelben Galters der Kühe bekannt. Von NOCARD und MOLLEREAU 1884 entdeckt. Nachweis in der Außenwelt bzw. Umgebung der Kühe bisher nicht geglückt. Dagegen sind B-Stämme noch aus Pferden, Kaninchen und Meer-schweinchen gezüchtet worden. Sodann bei Krankheitsprozessen: Cervicitis (Pferd), Abortus (Pferd und Schwein), Mastitis (Kuh).

Auch beim gesunden Menschen auf der Nasen- und Rachenschleimhaut, von Tonsillen, aus dem Urogenitalapparat, Lunge, Herzblut, Peritoneum.

Eine *Übertragbarkeit* vom kranken Tier (Mastitismilch) auf den Menschen ist nach den allgemeinen Beobachtungen bisher *nicht* anzunehmen.

Etwaige Zusammenhänge zwischen B-Infektionen der Tiere und des Menschen sind noch zu studieren.

Charakteristische biochemische Merkmale (von zahlreichen deutschen und ausländischen Forschern festgestellt) sind nach eigenen umfangreichen Prüfungen folgende (man unterscheidet je nach dem Auswachsen zu langen oder kurzen Ketten eine *typische* und eine *atypische* Form des Strept. agalactiae; beide verhalten sich aber biochemisch gleich).

Von manchen Autoren wird auch die Prüfung in Salicinbouillon empfohlen; sie hat aber deshalb keine Bedeutung, weil ein Teil der Agalactiaestämme Salicin +, ein anderer Teil Salicin — ist.

Abweichungen. Hervorzuheben ist, daß BROWN zahlreiche B-Stämme gefunden hat, die Lactose nicht vergären, von denen wiederum die meisten von Menschen stammten. Interessanterweise decken sich diese Feststellungen mit denen von SEELEMANN, der aus Säuglingen einige ebenfalls lactosenegative B-Stämme bestimmte. Nach den Pathogenitätsprüfungen des oben genannten Autors sind auch nicht wenige dieser B-Stämme von Menschen für Mäuse pathogen. BROWN injizierte 0,5 ccm einer etwa 18stündigen Ascitesbouillonkultur i. p. Der Tod der Mäuse trat innerhalb 48 Stunden ein. Die lactosenegativen Stämme erwiesen sich anscheinend mehr pathogen als die übrigen (eigene Erfahrungen hierüber liegen nicht vor).

Auf Grund der nachstehend angegebenen Merkmale läßt sich der B-Streptococcus sehr gut von den hämolytischen Streptokokken unterscheiden. Ebenso klar liegt auch die Differenzierung von den Gruppe D-Streptokokken und dem Strept. lactis und anderen saprophytischen Streptokokken (s. später).

PLASTRIDGE und HARTSELL (1937) haben bei Euterentzündungen noch einen Typ gefunden, den sie als Strept. *pseudo-agalactiae* bezeichnen. Dieser soll

Strept. agalactiae (Gruppe B).

| | |
|--|--|
| Agar: | grau-durchscheinende, „knäuelartige“ Kolonien mit meist lockerem (typische Form) oder locker gezacktem Rand. Bei der atypischen Form ist der Rand wenig aufgelockert. |
| Bouillon: | typische Form: schleimig-flockiger Bodensatz, überstehende Bouillon völlig klar; atypische Form: Trübung mit Bodensatzbildung. Bei Zuckerzusatz zum Nährboden Wachstum noch üppiger. |
| Gramfärbung: | typische Form: gram + lange, oftmals locker gewundene und verschlungene Ketten aus großen Kokken. Atypische Form: kurze bis mittellange Ketten. |
| Lackmusmilch: | bei 10° kein Wachstum, bei 37° gewöhnlich innerhalb einiger Tage Rötung und Gerinnung; Kuppe oftmals leicht aufgehellt. Bei der typischen Form häufig Streifenbildung. |
| Methylenblau 1:20000 1:1000 | niemals nenenswerte Vermehrung, da Hemmung des Wachstums. Keine Veränderung des Nährmediums (Keime sterben ab). |
| Vollmilch: | Gerinnung, häufig auch Streifenbildung. |
| End-p _H in Lactosebouillon: | gewöhnlich 4,9—4,6 (seltener höher oder niedriger). |
| Raffinose: | — |
| Trehalose: | + oder — (nach eigenen Untersuchungen fast stets —). |
| Sorbit: | — |
| Mannit: | — |
| Inulin: | — |
| Glycerin: | — |
| Äsculin: | — |
| Na-Hippurat: | + (Bildung von Benzoesäure). |
| NH ₃ aus Pepton: | + |
| Blutagar: | keine oder schwache Hämolyse („double-zone“-H. nach BROWN). |
| Galle-Blutagar 10%, 40%: | Wachstum auf beiden Konzentrationen. |
| 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| Pathogenität: | im allgemeinen nicht pathogen für Laboratoriumstiere. |

Milch nicht zur Gerinnung bringen, Methylenblau milch schwach reduzieren. Die von ihnen festgestellten serologischen Befunde geben zu Zweifeln Veranlassung.

3. Strept. pyogenes animalis (Gruppe C). Vorkommen. Die meisten Streptokokken der Gruppe C stehen mit denen der Gruppe A in einer gewissen Beziehung. Sie sind zur Hauptsache *die bei Tieren vorkommenden hämolytischen Streptokokken*, und zwar bei sehr vielen Prozessen, die mit Eiterungen einhergehen, gefunden worden, z. B. Wunden, Schußverletzungen und Widerristfisteln bei Pferden, Fohlenlähme, Kälberlähme, chronischer Endometritis (Pferd), Abortus (Pferd), Mastitis, Abortus, Metritis, Septicämie von Kühen, Abortus, Septicämie (Schwein), bei Lungenaffektionen verschiedener Tiere, Arthritis, auch bei septischen Affektionen des Schafes.

Bei manchen anderen Infektionen der Tiere ist sein Vorkommen anzunehmen, jedoch fehlen gründliche biochemische und serologische Bestimmungen.

Sicher kommt er auch auf gesunden Schleimhäuten der Haustiere vor, so z. B. auf der Nasenschleimhaut gesunder Pferde. Wie es sich bei den anderen Haustieren verhält, bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Strept. pyogenes animalis (Gruppe C).

| | |
|--|--|
| Agar: | gutes Wachstum — hellgraue Kolonien mit fein gezacktem Rand, etwas bräunliches Zentrum. |
| Bouillon: | flockig-bröcklicher Bodensatz mit überstehender klarer oder leicht getrübler Bouillon (bei Zucker- oder Serumzusatz Wachstum üppiger). |
| Gramfärbung: | gram + Diplokokken und kurze, zuweilen auch mittellange (zum Teil gewundene) Ketten. |
| Lackmusmilch 37° C: | in der Regel schwache Rötung, nur Kuppe geronnen. Gerinnung in der Kuppe kann auch fehlen; Kuppe zuweilen schwach aufgehellt. |
| Methylenblau Milch 1:20000: | in der Regel kein nennenswertes Wachstum, nur teilweise Reduktion; selten in der Kuppe Gerinnung. |
| Methylenblau Milch 1:1000: | kein Wachstum — keine Veränderungen. |
| Vollmilch: | in der Regel Kuppe geronnen. |
| End-p _H in Lactosebouillon: | 5,8—5,1 (selten darüber oder darunter). |
| Raffinose: | — |
| Trehalose: | — |
| Sorbit: | in der überwiegenden Mehrzahl + (Ausnahmen kommen vor). |
| Mannit: | — |
| Inulin: | — |
| Glycerin: | — |
| Äsculin: | — oder + |
| Na-Hippurat: | — (ausnahmsweise schwach +) |
| Verflüssigung von Gelatine: | — |
| Blutagar: | vollständige Hämolyse (β -Hämolyse). |
| Fibrinolyse: | lösen bis zu einem gewissen Grade tierisches Fibrin. |
| Galle-Blutagar 10%, 40%: | viele Stämme wachsen weder auf 10 noch auf 40%; viele Stämme wachsen aber schwach bis deutlich auf 10% und nur ein kleiner Teil wächst noch auf 40%igem Galleagar ¹ . |
| 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| Pathogenität: | im allgemeinen besonders für Mäuse pathogen, weniger empfänglich sind wohl Meerschweinchen und Kaninchen. |

Das Vorkommen dieses *Strept. pyogenes animalis* beim Menschen und eine etwa mögliche *Übertragbarkeit* dieser Infektion vom Tier auf den Menschen erscheint nicht ausgeschlossen, ist aber vorläufig nicht sicher geklärt. Nach POPPE erkrankten bei Beginn der Rindergeburten öfter Tierärzte an Streptokokkeninfektionen. Diese Infektion soll das bekannte Bild der Wundrose

¹ Kann vielleicht mit der verschiedenen Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit zusammenhängen.

(Erysipel) mit oder ohne Beteiligung der Lymphwege und Neigung zu flächenartiger Ausbreitung zeigen. Sitz der Infektion, die mit Schüttelfrost und plötzlichem Temperaturanstieg einsetzt, ist vornehmlich Hand und Unterarm. Die Haut zeigt Rötung, Schwellung, Druckempfindlichkeit, Blasenbildung mit Schwellung der Lymphknoten, manchmal Nekrose und Gangrän; beim Übergreifen auf die Unterhaut kann es zu Eiterungen und Phlegmonen kommen. Die Prognose dieser nach POPPE vom Tier auf den Menschen übertragenen Streptokokkeninfektion ist meist günstig. In seltenen Fällen kann sich eine Allgemeininfektion anschließen.

Es wäre epidemiologisch sehr interessant, derartige Fälle durch genaue serologische bzw. biologische Prüfungen der beteiligten Streptokokkenstämme zu klären; zutreffendenfalls würde also beim Menschen sowohl ein durch A-Streptokokken als auch durch C-Streptokokken hervorgerufenen Erysipel vorkommen.

Charakteristische Merkmale des Strept. pyogenes animalis (nach Prüfungen an zahlreichen Stämmen von verschiedenen Tierarten) (siehe Zusammenstellung auf S. 523).

Auf Grund dieser Merkmale ist festzustellen, daß die hämolytischen Stämme der Tiere (Gruppe C) in ihren biochemischen Eigenschaften mit denen des Menschen (Gruppe A) weitgehende Übereinstimmung aufweisen. Dennoch handelt es sich in der Regel um verschiedene Arten, wie die serologische Prüfung mit Hilfe gruppenspezifischer Sera (Präcipitation) ergibt. Dieser Unterschied ist insbesondere wichtig für die Entscheidung der Frage, ob in einem bestimmten Fall eine Übertragung vom Menschen auf das Tier oder umgekehrt stattgefunden hat.

4. Strept. equi (Gruppe C). Schon nach den Angaben der älteren Literatur (BONGERT, KITZ, LÜHRS) soll der Strept. equi, den man wohl trotz aller Virus-theorien auch heute noch als den Erreger der Druse des Pferdes ansprechen muß, gewisse konstante biochemische Unterschiede zum Strept. pyogenes animalis aufweisen. In der Tat läßt sich, wie auch eigene Untersuchungen gezeigt haben, gewöhnlich aus dem Eiter der verschiedenen abscedierenden Lymphknoten (meist submaxillaren und retropharyngealen) drusekranker Pferde *ein und dieselbe Streptokokkenart* mit sehr einheitlichen biochemischen Merkmalen herauszüchten, die einige ziemlich gleichmäßige Unterschiede zum Strept. pyogenes zeigt. Diese *biochemischen Eigenschaften* sind — nach einer Reihe von mehreren Dutzend Prüfungen selbst isolierter Drusestreptokokkenstämme — auf S. 525 zusammengefaßt.

Hiernach sind die Unterschiede zwischen dem Strept. equi und dem Strept. pyogenes animalis an sich nur gering, aber doch konstant. Es ist hervorzuheben, daß alle von mir aus Druseeiter isolierten Drusestämme niemals in der Kuppe der Lackmusmilch Gerinnung hervorriefen und auch weder auf 10- noch 40%igem Galle-Blutagar angingen, was bei einem größeren Teil der (von Pferden stammenden) Strept. pyogenes animalis-Stämme der Fall war. Auch Sorbit wurde von diesen von mir aus Druseeiter gezüchteten Strept. equi-Stämmen *niemals* angegriffen, was dagegen sämtliche Pyogenesstämme vermochten.

In der älteren Literatur wird noch eine Reihe von Merkmalen angegeben, durch die sich der Strept. equi von dem Strept. pyogenes equi (animalis) unterscheiden soll.

Strept. equi (Gruppe C).

| | |
|--|--|
| Agar: | kleine, helle bzw. blaugraue Kolonien mit etwas dunklerem Zentrum; Rand gewöhnlich fein gezackt, manchmal auch etwas gewellt. |
| Bouillon: | meist etwas flockiger, zuweilen auch schleimig-flockiger Bodensatz mit überstehender klarer oder getrübler Bouillon. Manche Stämme wachsen auch trübe ohne flockigen Bodensatz. |
| Gramfärbung: | zur Hauptsache kurze und längere Ketten, zum Teil gewunden und verschlungen; gram +. |
| Lackmusmilch 37° C: | in der Regel schwache Rötung, zuweilen Kuppe aufgehellt. Es kommt auch vor, daß sich die Streptokokken vermehren, ohne eine Veränderung zu bewirken. |
| Methylenblaumilch 1:20000: | die meisten Stämme werden fast gänzlich in ihrem Wachstum gehemmt. Infolgedessen nur schwache Reduktion oder keine Veränderungen. |
| Methylenblaumilch 1:1000: | kein Wachstum. |
| Vollmilch: | Vermehrung, aber keine Veränderungen. |
| End-p _H in Lactosebouillon: | 6,8—6,4. |
| Raffinose: | — |
| Trehalose: | — |
| Sorbit: | — |
| Mannit: | — |
| Inulin: | — |
| Glycerin: | — |
| Äsculin: | — (manche Stämme geben einen blau-olivgrünen Niederschlag, der aber nicht als positive Reaktion zu werten ist. Manche Stämme sind auch positiv = grünlich-schwarzer Niederschlag). |
| Na-Hippurat: | — |
| NH ₃ aus Pepton: | + |
| Blutagar: | vollständige Hämolyse (β-H.). |
| Fibrinolyse: | löst bis zu einem gewissen Grade tierisches Fibrin (Pferd). |
| Galle-Blutagar 10%, 40%: | auf beiden Konzentrationen niemals Wachstum. |
| 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| Pathogenität: | im allgemeinen pathogen für Laboratoriumstiere (besonders weiße Mäuse und Kaninchen, weniger Meerschweinchen). |

So sagt KITT, daß der Drusestreptococcus als eine *selbständige* Streptokokkenart anzusehen ist. Nach den Untersuchungen von HOLTH (zit. nach KITT) charakterisiert er sich besonders durch seine kohlehydratzeretzenden Eigenschaften (Zersetzung von Dextrose, Mannose, Galaktose, Fructose, Maltose, Cellobiose, Saccharose usw. unter Säurebildung; mangelnde Zersetzung von Sorbose, Xylose, Arabinose, Rhamnose usw.). Er unterscheidet sich dadurch, so sagt KITT, „scharf von den anderen pyogenen Streptokokken und dem Brustseuchecoccus“.

Auf LÖFFLER-Serum sollen die Drusestreptokokken dadurch, daß ihre Kolonien in 24 Stunden bis zu Linsengröße heranwachsen und glasig-durch-

sichtige Tropfen mit unregelmäßig gebuchtem Rand bilden, von den sehr viel kleineren, kreisrunden, knöpfchenartig sich über die Oberfläche erhebenden und nicht mehr als höchstens Stecknadelkopfgröße erreichenden Streptokokken des Menschen (pyogene und Anginastreptokokken) zu unterscheiden sein (KITZ).

BONGERT gibt im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen eine ziemlich eingehende Beschreibung des Strept. equi: Morphologisch finden sich in den Ausstrichpräparaten von frisch eröffneten Abscessen drusekranker Pferde lange rosenkranzförmige oder perlschnurartige aneinandergereihte Streptokokken, zum Teil dicht verschlungene Haufen, zum Teil langgestreckte, leicht gebogene, vielgliedrige Ketten, die das ganze Gesichtsfeld durchziehen und am Ende vielfach peitschenschnurartig umgebogen sind; außerdem einzelne Ketten, Diplokokken und kurze Kokkenverbände. Die Form der einzelnen Kokken kann rund oder quereval (Geldrollenform) sein. In den Streptokokkenverbänden fallen einzelne große Kokken auf, die sich intensiver färben. Auch Tetradenformen werden nicht nur im eitrigen Sekret, sondern auch besonders schön in Traubenzucker- und Serumbouillonkulturen beobachtet. Der Strept. equi teilt sich demnach außer in Längsrichtung auch in Querrichtung. An den Ketten fällt vielfach eine ungleiche Färbung der einzelnen Glieder auf.

Bei Züchtung auf Schrägagar soll er nicht besonders wachsen, besser im Agarstich. Recht gut ist das Wachstum auf erstarrtem Pferdeserum und auch im Stich von Serumagar. Nach 24 Stunden sollen sich im Stichagar grauweiße kräftige Impffäden bilden, welche eigentümlich verbreiterte, senkrecht gestellte, flügelförmige Ausläufer zeigen. Um den Stichkanal an der Oberfläche bildet sich ein kleiner flacher Tropfen. Dieses Merkmal ist aber nicht immer charakteristisch (nach eigenen Untersuchungen sind die zuletzt angegebenen Merkmale nicht besonders typisch). Die Oberflächenkolonien des Strept. equi sollen in wenigen Tagen eintrocknen.

Von den erwähnten kulturellen Merkmalen ist nach *eigenen* Befunden die *Eintrocknungserscheinung* der Drusestreptokokkenkolonien recht charakteristisch. Sie läßt sich besonders schön auf *Blutagarplatten* und *LÖFFLER-Serum* (besonders große, flache und zunächst sehr feuchte Kolonien) beobachten. Bei der Prüfung mehrerer Dutzend Strept. equi-Stämme konnte in allen Fällen festgestellt werden, daß die z. B. auf Blutagar zunächst *glasig-tautropfenartig* wachsenden Kolonien (Betrachtung mit dem binokularen Plattenkulturmikroskop) in der Regel schon nach 2, stets aber am 3. Tage der Bebrütung eine Fältelung („Schrumpfung“) ihrer Oberfläche aufwies. Auf LÖFFLER-Serum trocknen die zuerst bis zu Linsengröße erreichenden Kolonien alsbald völlig ein. Diese Eintrocknungserscheinung kommt nach den bisherigen eigenen Beobachtungen bei dem Strept. pyogenes animalis (auch dem vom Pferde stammenden) *nicht* vor; auch sind die Kolonien dieser Art dichter (mehr von weißlichgrauer Farbe); sie weisen gewöhnlich ein dichter erhabenes (kuppenartiges) Zentrum auf.

Nach verschiedenen Angaben scheint nun aus Druseprozessen zuweilen auch der Strept. pyogenes isoliert worden zu sein (VAN DORSSSEN, STECK).

In diesem Zusammenhange möchte ich aber auf folgende Beobachtungen hinweisen: Der Strept. pyogenes kommt auch auf der Haut sowie Schleimhaut (vor allem Nasenschleimhaut) gesunder Pferde vor. Er ist ferner ein „eiterliebender“ Streptococcus, der sehr oft dort, wo Eiter entsteht oder ist, angetroffen

wird. Auch bei der Druse fließt meist für längere Zeit ein eitriges Sekret aus den Nasenlöchern, in dem nach eigenen Untersuchungen *neben* dem Strept. equi Streptokokken mit den Merkmalen des Strept. pyogenes animalis gefunden werden können. Es müßten daher nach meiner Ansicht noch in größerem Umfange bakteriologische Untersuchungen an *steril* entnommenem Eiter aus frisch eröffneten Lymphknoten vorgenommen werden. Nur so läßt sich die Frage entscheiden, ob auch der Strept. pyogenes gewissermaßen an der Entstehung der Druse beteiligt ist. Nach den Versuchen von BONGERT, VAN DORSSEN u. a. läßt sich die Druse *nur* mit Reinkulturen des Strept. equi, nicht jedoch mit solchen des Strept. pyogenes equi (animalis) erzeugen. Somit ist es zum mindesten sehr unwahrscheinlich, daß der Strept. pyogenes mit der Druse unmittelbar etwas zu tun hat; vielmehr scheint er hier nur *sekundäre* Bedeutung zu besitzen.

Zu erwähnen ist noch, daß HAUPT auf eine gewisse Wandelbarkeit der Drusestreptokokken hingewiesen hat. Auf Grund neuerer *eigener* Beobachtungen ist sicher, daß zwischen beiden Streptokokken sog. *Übergangs-* oder *Zwischenformen* vorkommen können. Diese wurden von mir zwar nicht aus Lymphknoteneiter von Drusepferden, aber von *Nasenschleimhäuten gesunder oder an sog. fieberhaftem Katarrh der Luftwege erkrankter Pferde* gezüchtet. Diese *Übergangsformen* verhielten sich in biochemischer Hinsicht z. B. folgendermaßen:

In Lackmus- und Methylenblau-milch (1 : 20000) nur geringe Reduktionserscheinungen, keine Gerinnung (bis zu 10 Tagen im Brutschrank), auch in Vollmilch keine Gerinnung, End-p_H meist bei 5,4—5,8; Sorbit niemals positiv. Aber auf 10- und 40%igem Galle-Blutagar meist *üppiges Wachstum*, welches sonst weder echte Druse- noch echte, aus eitrigem oder septischen Prozessen isolierte Pferdepyogenesstämmen erkennen ließen. Dabei zeigten alle diese Streptokokkenstämmen vollständige Hämolyse und gehörten auch serologisch in die Gruppe C. Keine Eintrocknungserscheinungen an den Kolonien!

Auf Grund vorstehender Abweichungen kann man demnach sehr wohl von *Übergangs-* bzw. *Zwischenformen* sprechen, weil es sich hierbei um Typen handelt, die weder vollkommen die Merkmale des echten Strept. equi noch die der Mehrzahl der echten Strept. pyogenes animalis-Stämme aufweisen. Solche Formen erschweren naturgemäß die genaue Eingruppierung und Bezeichnung, zumal auch ihre serologische Trennung bisher nicht möglich ist. Da zudem einheitliche Standardmethoden bisher zur Bestimmung der Arten kaum benutzt worden sind, ist es nicht verwunderlich, daß über die Zugehörigkeit der isolierten Stämme innerhalb der Gruppe C noch gewisse Meinungsverschiedenheiten bestehen. Weitere Untersuchungen unter Anwendung der angegebenen Bestimmungsverfahren werden hier künftig Klarheit bringen.

5. Strept. pyogenes „human C“ (Gruppe C). Vorkommen. Sowohl bei Tieren als auch beim Menschen. Krankheitsprozesse bei Tieren: Cervicitis, Abortus, Bronchitis (Pferd), Metritis, Bronchitis, Mastitis (Rind), Abortus (Schwein), Bronchitis (Küken). Auch bei gesunden Pferden. Pathogenität für Tiere soll nur gering sein. — Bei Krankheitsprozessen des Menschen: Erysipel, Puerperalfieber, Pneumonie, Empyem, Abscesse, Angina, Septicämie. Angeblich keine große pathogene Bedeutung für den Menschen. Beim gesunden Menschen: Nasen-, Halsschleimhaut, Haut, Vagina.

Biochemisch ist dieser Streptococcus sehr nahe verwandt mit dem Strept. pyogenes humanus Gruppe A. Der Strept. human C verhält sich gegenüber Trehalose +, aber Sorbit —. Nach EDWARDS, DAVIS und GUZDAR sollen die meisten Kulturen sich insofern von dem Strept. pyogenes humanus (Gruppe A) unterscheiden, als der Strept. human C durch Methylenblaumilch 1 : 5000 in seinem Wachstum nicht gehemmt wird, während der Gruppe A-Streptococcus in dieser Konzentration nicht mehr wächst. Diese Probe dürfte aber auch nur einen bedingten Wert haben. Wichtig ist jedoch, daß dieser Strept. human C die Fähigkeit besitzt, *menschliches Fibrin zu lösen* (angeblich die meisten Stämme), serologisch aber zur Gruppe C gehört.

In meinem Institut konnten bisher nur 2 „human C“-Stämme (Rachenabstrich und Kniegelenkpunktat vom Menschen) geprüft werden. Sie waren allerdings Trehalose —, auch Sorbit —. Es ergeben sich demnach für den „human C“ folgende *Merkmale*:

Strept. pyogenes „human C“ (Gruppe C).

| | |
|--|---|
| Agar: | hellgraue, leicht aufgelockerte, feingezackte Kolonien. |
| Bouillon: | flockig-bröcklicher Bodensatz mit klarer Bouillon. |
| Gramfärbung: | gram + kurze und mittellange, vielfach verschlungene Ketten. |
| Lackmusmilch 37° C: | schwache Rötung, manchmal Kuppe reduziert. |
| Methylenblaumilch | |
| 1 : 20000: | nach eigenen Befunden kein Wachstum, unverändert. |
| 1 : 5000: | nach ausländischen Angaben Wachstum. |
| 1 : 1000: | kein Wachstum — keine Veränderungen. |
| Vollmilch: | keine Veränderungen. |
| End-p _H in Lactosebouillon: | über 6,0. |
| Raffinose: | — |
| Trehalose: | meist + (nach eigenen Erfahrungen auch —). |
| Sorbit: | — |
| Mannit: | — |
| Inulin: | — |
| Glycerin: | — |
| Äsculin: | — |
| Na-Hippurat: | — |
| NH ₃ aus Pepton: | + |
| Verflüssigung von Gelatine: | — |
| Blutagar: | vollständige Hämolyse (β-H.). |
| Fibrinolyse: | die meisten Stämme lösen menschliches Fibrin. |
| Galle-Blutagar 10%, 40%: | die meisten Stämme wachsen nur schwach oder überhaupt nicht auf 10%; auf 40% erfolgt kein Wachstum. |
| 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| Pathogenität: | in der Regel für Laboratoriumstiere pathogen. |

6. Strept. dysagalactiae (Gruppe C). Vorkommen. Mastitiden des Rindes.

Nach Untersuchungen von DIERNHOFER, MINETT, STABLEFORTH und EDWARDS sowie nach Prüfungen von SEELEMANN, der den Strept. dysagalactiae

in mehreren Fällen aus sekretionsgestörten bzw. chronisch kranken Euter-
vierteln in Reinkultur isolieren konnte, lassen sich folgende *biochemische Merkmale*
feststellen:

Strept. dysagalactiae (Gruppe C).

| | |
|--|--|
| Agar: | kleine, grau durchscheinende Kolonien mit glattem oder fein gezacktem Rand. |
| Bouillon: | meist getrübt, zuweilen auch etwas bröcklicher Bodensatz mit klarer Bouillon. |
| Gramfärbung: | gram + Diplokokken und kurze bis mittellange Ketten. |
| Lackmusmilch 37° C: | meist Rötung und Gerinnung, gewöhnlich zur Hälfte reduziert, später von der Oberfläche her wieder Rötung. |
| Methylenblaumilch: | bei 1:20000 gewöhnlich Reduktion, Gerinnung, Bläuung von oben her; bei 1:1000 kein Wachstum — keine Veränderungen. |
| Vollmilch: | Gerinnung. |
| End-p _H in Lactosebouillon: | 5,4—5,0 — selten unter 5,0. |
| Raffinose: | — |
| Trehalose: | + oder — (die von mir geprüften 6 Stämme waren sämtlich —). |
| Sorbit: | + oder — (die von mir geprüften 6 Stämme waren größtenteils +). |
| Mannit: | — |
| Inulin: | — |
| Glycerin: | — |
| Äsculin: | — |
| Na-Hippurat: | — |
| NH ₃ aus Pepton: | + |
| Verflüssigung von Gelatine: | — |
| Blutagar: | schwache oder keine Hämolyse. |
| Fibrinolyse: | — |
| Galle-Blutagar 10%, 40%: | kein Wachstum. |
| 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| Pathogenität: | noch wenig bekannt. |

Auf Grund dieser Merkmale und unter Beachtung des serologischen Verhaltens läßt sich der *Strept. dysagalactiae* sehr wohl vom *Strept. agalactiae* und *pyogenes animalis* unterscheiden.

7. *Strept. faecium* (*faecalis*) und verwandte Arten (sog. Enterokokken — Gruppe D).

Vorkommen. Hauptsächlich im Darm bzw. Darminhalt (Kot bzw. Stuhl) der Haustiere und des Menschen. Ferner in der Kuhmilch und in Milchprodukten (Käse). Vagina bei Frauen. Häufig bei den sog. Enterokokkeninfektionen des Menschen. Wahrscheinlich können bei gestorbenen Menschen und Tieren die Enterokokken alsbald nach dem Tode — ebenso wie auch Colibakterien — vom Darm in die Körperorgane einwandern. Dasselbe kann auch geschehen vor dem Tode im Verlauf länger anhaltender schwerer Allgemeinerkrankungen.

Die Streptokokken der Gruppe D, zu denen bekanntlich noch der *Strept. glycerinaceus*, *liquefaciens* und der *Strept. apis* sowie 2 von amerikanischen Autoren näher beschriebene Unterarten, der *Strept. zymogenes* und *durans* (letztere beiden sind den deutschen Bakteriologen nicht geläufig), gehören, besitzen eine Reihe von biochemischen Merkmalen, durch die sie sich gut von den anderen Streptokokken der Gruppen A, B und C sowie auch von dem noch später zu beschreibenden *Strept. lactis* (Gruppe L) unterscheiden lassen. Für die Differenzierung haben in erster Linie Wert (SHERMAN, MAUER und STARK): Wachstum bei 10 und 45° C (einige Stämme sollen sogar noch bei 5° und gelegentlich noch bei 50° C wachsen). Lackmusmilch wird reduziert; bei den meisten Stämmen tritt die Reduktion vor der Gerinnung ein; wenige Stämme sollen erst nach der Gerinnung reduzieren. *Wesentliche Unterscheidungsmerkmale* (auch vom echten Milchsäurestreptococcus) sind sodann das Wachstum der Enterokokken auf 6,5%igem NaCl-Nährboden und bei p_H 9,6. Außerdem geht die End-p_H-Zahl meist weit unter 5,0 herunter. Außer Lactose werden Glucose, Maltose, Salicin und Äsculin gespalten, sehr oft auch Raffinose, Trehalose,

Strept. faecium (faecalis) — Gruppe D.

| | |
|---|--|
| Agar: | Kolonien mit glattem oder auch fein gezacktem Rand. |
| Bouillon: | gewöhnlich ziemlich stark getrübt. |
| Gramfärbung: | gram + Diplokokken, kurze und mittellange Ketten. |
| Lackmusmilch: | 10°: Reduktion und öfter auch Gerinnung; 37°: Reduktion, Gerinnung, Rötung von oben her; 45°: desgl. |
| Methylenblaumilch 1:20000 } 1: 1000 } | Reduktion und Gerinnung, Bläuung von oben her. |
| Vollmilch: | Gerinnung innerhalb weniger Tage. |
| End-p _H in Lactosebouillon: | im Durchschnitt 4,6—4,2. |
| Raffinose: | + oder — |
| Trehalose: | + |
| Sorbit: | + |
| Mannit: | + oder — |
| Inulin: | — (gelegentlich Ausnahmen). |
| Glycerin: | — |
| Äsculin: | + |
| Na-Hippurat: | + (gelegentlich Ausnahmen). |
| NH ₃ aus Pepton: | + |
| Verflüssigung von Gelatine: | — |
| Blutagar: | im allgemeinen schwache oder keine Hämolyse. |
| Fibrinolyse: | — |
| Galle-Blutagar 10%, 40%: | kräftiges Wachstum. |
| 6,5% NaCl-Agar: | in der Regel noch gutes Wachstum. |
| Bouillon und Agar 9,6 p _H : | in der Regel wachsen die meisten Stämme noch (es gibt aber auch Stämme, die bei so alkalischer Reaktion nicht mehr wachsen). |
| Pathogenität: | im allgemeinen wohl nicht für Laboratoriumstiere pathogen. |

Sorbit, Mannit. Inulin wird nicht angegriffen. Ferner NH_3 aus Pepton und Natriumhippuratspaltung.

Im ganzen ist also die Enterokokkengruppe gegenüber allen anderen Streptokokken biochemisch viel aktiver.

Von SHERMAN und STARK ist sodann darauf hingewiesen worden, daß die Hitzeresistenz der Enterokokken größer ist als die des Strept. lactis. Bei 30' langem Erhitzen auf 65° C wurden beispielsweise alle von ihnen geprüften Lactisstämmen abgetötet, dagegen nicht die Faecalisstämmen. Auch CHAPMAN weist auf die außerordentlich große Widerstandsfähigkeit gegen Hitze und Galle sowie auch gegenüber Chemikalien, Desinfizienten und Farbstoffen hin. Die meisten Enterokokkenstämmen sollen für weiße Mäuse apathogen sein (KOCH). Hier müßten wohl noch weitere Prüfungen mit den biochemisch verschiedenen Enterokokkenstämmen angestellt werden.

Bei eigenen, an zahlreichen Enterokokkenstämmen (von Tier, Milch) vorgenommenen Prüfungen konnten die vorstehend angegebenen Eigenschaften des Strept. faecium und verwandter Arten bestätigt werden. Zusammenfassend ergaben sich zunächst für den Strept. faecium (faecalis) vorstehende *biochemische* Merkmale (s. S. 530).

8. Strept. glycerinaceus (Gruppe D). Dieser Mikroorganismus stellt nur eine *Abart* des Strept. faecium dar, die die Eigenschaft hat, *Glycerin* anzugreifen (End- p_H hier etwa 5,0). Sie kann überall dort vorkommen, wo auch der letztere gefunden wird. Die Bezeichnung Strept. glycerinaceus wird nur von deutschen Milchbakteriologen und denen der nordischen Länder gebraucht, während z. B. die Amerikaner und Engländer diese Art nicht beschreiben. Auch bei Enterokokkeninfektionen des Menschen.

9. Strept. liquefaciens (Gruppe D). *Vorkommen.* Kot, Milch, Euter, Käse, Pflanzen. Wahrscheinlich ist der Keim auch bei Enterokokkeninfektionen des Menschen beteiligt.

In seinem biochemischen Verhalten stimmt er weitgehend mit den beiden vorgenannten Streptokokken überein. Er ist aber ein *proteolytischer* Enterococcus. Infolge seines starken Peptonisierungsvermögens verursacht er bittere Milch und bitteren Käse, weshalb er als Schädling anzusehen ist (HENNEBERG). *Gelatine* wird *verflüssigt*; in Milch, Lackmusmilch usw. führt er wegen seiner proteolytischen Eigenschaften *starke Molkenabscheidung* herbei.

10. Strept. zymogenes (Gruppe D). Dieser Mikroorganismus ist ebenso wie der folgende (Strept. durans) nur von amerikanischen Autoren beschrieben, den deutschen Bakteriologen jedoch nicht geläufig. Über das biochemische Verhalten dieser Art liegen verschiedene Arbeiten von SHERMAN, SMITH, NIVEN und SHERMAN, SHERMAN, STARK und MAUER, SHERMAN und NIVEN vor.

Der Strept. zymogenes soll ein hämolytischer Enterococcus sein. Er wurde von MACCOLLUM und HASTINGS 1899 entdeckt.

Vorkommen. Menschlicher Kot, bei Pferden und Rindern, in Milch, pasteurisierter Milch, Käse. MACCOLLUM hat ihn zuerst aus einem Fall von Endokarditis isoliert und beschrieben (zit. nach SHERMAN, STARK und MAUER).

Seine *biochemischen* Merkmale werden von den Amerikanern wie folgt angegeben:

Hervorgehoben wird die *Hämolyse* (β -H.) auf *Blutagar*, ferner das Wachstum bei 10 und 45°, auf 6,5%igem NaCl-Agar sowie auf stark alkalischen Nährböden von 9,6 p_H. In Methylenblau-milch 1:1000 wird der Keim keineswegs gehemmt. Seine Hitzeresistenz entspricht der der beschriebenen Enterokokken. Äsculin +, NH₃ +. Manche Stämme sollen Na-Hippurat hydrolysieren. In Lackmusmilch soll entweder erst Reduktion und dann Gerinnung oder umgekehrt eintreten. Es gibt Stämme, die Gelatine verflüssigen, andere sind jedoch nicht proteolytisch. Alle Stämme sollen außer Lactose auch Maltose, Trehalose, Mannit, Sorbit und Salicin spalten. Raffinose und Inulin dagegen werden ebenso wie Arabinose und Xylose nicht angegriffen. Der End-p_H-Wert geht sehr weit herunter.

Nach diesen Beschreibungen der Amerikaner ist zweifellos anzunehmen, daß es sich bei dem *Strept. zymogenes* teils um den *Strept. faecium*, teils um den *Strept. liquefaciens* handelt. Wie es sich mit der Hämolyse verhält, konnte leider durch eigene Untersuchungen mangels entsprechender Stämme nicht nachgeprüft werden. Keiner der bisher selbst isolierten und geprüften Enterokokkenstämme zeigte eine vollständige Hämolyse. Es ist aber durchaus möglich, daß es unter den Enterokokken (*Strept. faecium* und *liquefaciens*) Stämme mit kräftigerer Hämolysewirkung gibt. Im allgemeinen sind es doch bloß Abarten des Hauptvertreters dieser Gruppe, des *Strept. faecium*, dessen auffälligste der proteolytische *Strept. liquefaciens* ist. Wenn einige Vertreter dieser Gruppe zuweilen eine kräftigere hämolytische Wirkung besitzen, so ist dies vermutlich praktisch unbedeutend.

Der Vollständigkeit halber soll schließlich noch beschrieben werden, was über den *Strept. durans* in der amerikanischen Literatur gesagt ist.

11. *Strept. durans* (Gruppe D). *Vorkommen.* Milch, pasteurisierte Milch, Milchprodukte, Darm, Mensch und Tier [früher ist er von SHERMAN und WING (1935) als *Strept. hemothermophilus* beschrieben worden, weil er auch bei 45° zu wachsen vermag]. Sukrose soll er als einziger von den Enterokokken *nicht* angreifen.

Aus den amerikanischen Arbeiten ist nicht recht ersichtlich, weshalb man diesen Streptococcus mit einem besonderen Namen belegt hat. Nach meiner Ansicht könnte sowohl dieser Streptococcus ebenso wie auch der *Strept. zymogenes* aus der Reihe der Enterokokken gestrichen werden.

12. *Strept. lactis* (Gruppe L). Wegen seiner verhältnismäßig nahen Beziehungen zu den Enterokokken sollen zunächst die Merkmale dieses echten Milchsäure-Streptococcus beschrieben werden. Von deutschen Bakteriologen ist dieser Streptococcus im allgemeinen mit den Enterokokken der Gruppe D, die ja auch Milchsäurestreptokokken darstellen, weitgehend identifiziert worden, weil von ihnen bisher die serologische Differenzierung und einige wichtige biochemische Eigenarten nicht beachtet wurden, auf die die Amerikaner zuerst aufmerksam gemacht haben. Von SEELEMANN und NOTTBOHM konnten diese dann bestätigt werden.

Vorkommen. Pflanzen, *nicht primär* in der Milch und Kuhkot; in saurer Milch und Milchprodukten (Kefir); im Schweinekot nach Verfütterung von Dickmilch.

Als hauptsächlichste *biochemische* Eigenschaften bzw. *Unterscheidungsmerkmale zu den Enterokokken* haben zu gelten:

Der *Strept. lactis* wächst auch bei 10° wie der *Strept. faecium*, jedoch nicht mehr bei 45°. Allerdings sollen nach SHERMAN und STARK viele Stämme noch bei 41—43° C gut gedeihen, während alle *Strept. faecium*-Stämme noch gut bei 45° wachsen. Alle Lactisstämmen werden nach 30 Min. langem Erhitzen auf 65° C abgetötet. Vor allem wachsen die Lactisstämmen nicht bei 6,5% NaCl-Gehalt und bei p_H 9,6 (gerade diese letzteren treffenden Unterscheidungsmerkmale sind neben der serologischen Prüfung sehr wichtig).

Im allgemeinen säuern die Lactisstämmen Milch sehr schnell (durchschnittlich wohl noch etwas schneller als die Enterokokken). Von YAWGER und SHERMAN sind aber auch Lactisstämmen beschrieben worden, die Lactose nicht spalteten (Stämme waren aus Milch isoliert). Sonst stimmten sie jedoch in ihren Merkmalen mit dem echten Milchsäurestreptococcus überein. Es wird angenommen, daß diese Stämme natürlich vorkommende Varianten des *Strept. lactis* darstellen. Lackmusmilch wurde nur reduziert, nicht gesäuert.

Im einzelnen ergeben sich also zur Hauptsache folgende Merkmale für den

Strept. lactis (Gruppe L).

| | | | |
|---|--|---|---|
| Agar: | grau durchscheinende Kolonien mit gewöhnlich glattem Rand. | Raffinose: | — (gelegentlich ±). |
| | | Trehalose: | — oder + |
| | | Sorbit: | — (gelegentlich ±). |
| Bouillon: | in der Regel trübes Wachstum. | Mannit: | — (gelegentlich ±). |
| | | Inulin: | — |
| Gramfärbung: | gram + Diplokokken und kurze (in Milch auch längere) Ketten (einzelne Glieder oft länglich bzw. längs-oval). | Glycerin: | — |
| | | Äsculin: | + |
| | | Na-Hippurat: | — (gelegentlich +). |
| | | NH ₃ aus Pepton: | + |
| | | Verflüssigung von Gelatine: | — |
| Lackmusmilch: | 10°: Reduktion und Gerinnung, Rötung von oben her; 37°: desgl.; 45°: kein Wachstum mehr. | Blutagar: | keine oder schwache Hämolyse (manchmal leichte Vergrünung). |
| | | Fibrinolyse: | — |
| Methylenblau- milch 1:20000 } 1:1000 } | Reduktion, Gerinnung, Bläuung von oben her. | Galle-Blutagar 10%, 40%: | gutes Wachstum. |
| | | 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Vollmilch: | Gerinnung (meist innerhalb 24—36 Stunden) | Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| End-p _H in Lactose- bouillon: | im Durchschnitt 4,8-4,2. | Pathogenität: | nicht nachgewiesen. |

13. Streptokokken der serologischen Gruppe E. *Vorkommen.* Milch, Euter von Kühen, Hund.

Biochemische Eigenschaften. Eigene Beobachtungen liegen nicht vor. Nach ausländischen Angaben besitzt die Gruppe E die auf S. 534 dargestellten *Merkmale* (Züchtung bei 37°).

Es ist möglich, daß der früher von amerikanischen und englischen Autoren beschriebene *Strept. infrequens* sowie der unter der Bezeichnung „*low-acid-producing*“-*Streptococcus* und womöglich auch der *Strept. asalignus* in diese

Gruppe E gehören bzw. mit diesen Gruppe E-Streptokokken ganz oder teilweise identisch sind.

| | | | |
|--|------------------|--|---|
| Vollmilch: | keine Gerinnung. | Verflüssigung von Gelatine: | — |
| Methylenblau-milch: | keine Reduktion. | Blutagar: | vollständige oder schwache Hämolyse (β - oder α -H.). |
| End-p _H in Glucosebouillon: | 4,8—4,2. | Fibrinolyse: | — |
| Lactose: | + | 10% Galle-Blutagar: | — (oder schwach) |
| Raffinose: | — | 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Trehalose: | + | Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| Sorbit: | + | Pathogenität: | wenig bekannt. |
| Mannit: | + oder — | | |
| Inulin: | — | | |
| Glycerin: | + oder — | | |
| Äsculin: | + oder — | | |
| Na-Hippurat: | — | | |
| NH ₃ aus Pepton: | + | | |

14. Streptokokken der serologischen Gruppe F (sog. „*minute-hemolytic*“-Streptokokken). *Vorkommen*. Bisher fast nur beim *Menschen*: Haut, Hals-Nasen-Rachenraum gesunder Personen, Stuhl, ferner bei an Glomerulonephritis und rheumatischen Infektionen Erkrankten, Vagina bei Frauen mit fieberhaftem Puerperium. Von SEE GAL und Mitarbeitern ist ein Stamm dieser Gruppe aus einem *Rhesusaffen* (Rachen) isoliert worden.

In seinen *biochemischen* Eigenschaften soll dieser hämolytische Streptococcus weitgehend dem Strept. *equi* gleichen. Charakteristisch sind die winzig kleinen Kolonien auf Blutagar („*minute-hemolytic*“ oder auch „*pin-point*“), die aber eine deutliche hämolytische Zone besitzen. Die hämolytische Zone (besonders schön auf Kaninchenblutagar) ist gewöhnlich viel breiter als der Durchmesser der winzigen Kolonie.

Morphologisch treten sie als Diplokokken, kurze Ketten und auch in Haufen auf; sie sind *wesentlich kleiner* als die übrigen pyogenen β -hämolytischen Streptokokken.

Im übrigen werden die *biochemischen Merkmale* von den ausländischen Forschern wie folgt angegeben:

| | | | |
|--|------------------|--|--|
| Vollmilch: | keine Gerinnung. | NH ₃ aus Pepton: | + |
| Methylenblau-milch: | keine Reduktion. | Verflüssigung von Gelatine: | — |
| End-p _H in Glucosebouillon: | 5,4—4,6 | Blutagar: | vollständige Hämolyse (β -H.). |
| Lactose: | gewöhnlich — | Fibrinolyse: | — (ob stets?) |
| Raffinose: | — | Galle-Blutagar: | wahrscheinlich auch auf 10% kein Wachstum. |
| Trehalose: | meist + | 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Sorbit: | — | Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| Mannit: | — | Pathogenität: | wenig bekannt. |
| Salicin: | meist + | | |
| Inulin: | — | | |
| Glycerin: | — | | |
| Äsculin: | + | | |
| Na-Hippurat: | — | | |

15. Streptokokken der serologischen Gruppe G. *Vorkommen.* Anscheinend ziemlich weit verbreitet. Sowohl bei *Tieren* als auch beim *Menschen*. Bei gesunden Tieren, ferner bei verschiedenen Krankheitsprozessen, vor allem bei Hunden isoliert. Sodann von der Nasen- und Hals Schleimhaut sowie der Vagina gesunder Personen, auch auf der Haut und im Stuhl des Menschen.

Nach den amerikanischen Arbeiten muß es sich ebenfalls um eine Art „minute-hemolytic“-Streptokokken handeln, da sie bei Untersuchungen über die zuletzt genannte Form mit gefunden wurde. Ein Teil dieser Streptokokken reagierte jedoch nicht mit F-Serum, sondern mit einem neu mit diesen Typen hergestellten Serum, so daß hieraus die Gruppe G entstand.

Auch diese Gruppe scheint *biochemisch* nicht ganz einheitlich zu sein; sie gleicht bis zu einem gewissen Grade den hämolytischen Streptokokken der Gruppen A und C (Strept. equi).

| | | | |
|--|-----------------------|--|---|
| Vollmilch: | Gerinnung oder keine. | Blutagar: | vollständige Hämolyse (β -H.). |
| End-p _H in Glucosebouillon: | 6,0—4,6. | Fibrinolyse: | zum Teil wird menschliches Fibrin gelöst. |
| Lactose: | + oder — | Galle-Blutagar: | nicht bekannt. |
| Raffinose: | + oder — | 6,5 % NaCl-Agar: | — |
| Trehalose: | meist + | Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| Sorbit: | — | Pathogenität: | wenig bekannt. |
| Mannit: | — | | |
| Na-Hippurat: | gewöhnlich — | | |
| NH ₃ aus Pepton: | + | | |

Zu dieser Gruppe soll auch der in der älteren Literatur beschriebene Strept. *anginosus* zu rechnen sein.

16. Streptokokken der serologischen Gruppe H. Die Gruppe ist nur auf wenigen Stämmen aufgebaut worden.

Vorkommen. Bisher nur beim *gesunden Menschen* (Nase, Hals, Stuhl).

Von ausländischen Autoren (HARE, SHERMAN) werden folgende *biochemischen Merkmale* angegeben:

| | | | |
|-----------------------------|------------------|--|--|
| Lactose: | meist + | Blutagar: | vollständige Hämolyse (auf Kochblutagar Vergrünung). |
| Raffinose: | + | Fibrinolyse: | — |
| Trehalose: | meist + | Galle-Blutagar: | |
| Sorbit: | im allgemeinen — | 40%: | — |
| Mannit: | im allgemeinen — | 6,5 % NaCl-Agar: | — |
| Salicin: | + | Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| Inulin: | — | Pathogenität: | wenig bekannt. |
| Glycerin: | — | | |
| Na-Hippurat: | — | | |
| NH ₃ aus Pepton: | + oder — | | |

Im übrigen sollen nach SHERMAN diese Streptokokken noch bei 45° wachsen und durch 30 Min. langes Erhitzen bei 60° nicht abgetötet werden.

17. Streptokokken der serologischen Gruppe K. Vorkommen. Bis jetzt bloß beim *Menschen* (Hals, Nase). Einige *biochemische* Merkmale werden von HARE wie folgt angegeben:

| | | | |
|--|--------------|--|--------------------------|
| End-p _H in Glucosebouillon: | 5,4—5,1 | Blutagar: | unvollständige Hämolyse. |
| Lactose: | + | Fibrinolyse: | — |
| Trehalose: | gewöhnlich — | Galle-Blutagar 40%: | — |
| Sorbit: | — | 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Mannit: | — | Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| Salicin: | gewöhnlich + | | |
| Na-Hippurat: | — | | |

b) Streptokokken, bei denen eine serologische Gruppendifferenzierung bisher nicht gelungen ist.

Bei einer größeren Reihe von — allerdings überwiegend *saprophytischen* — Streptokokken ist es bisher nicht möglich gewesen, gruppenspezifische Sera herzustellen. Es handelt sich hierbei um Arten, die nur typenspezifische (in der Regel bloß mit dem autologen Antigen) reagierende Seren liefern. Dennoch besitzen die betreffenden Streptokokkenarten zum großen Teil eine Reihe von ziemlich charakteristischen konstanten biochemischen Eigenschaften, die ihre verhältnismäßig sichere Unterscheidung bzw. Einteilung gestatten. Als solche Streptokokken, deren Vorkommen gewöhnlich auch mit Tieren zusammenhängt oder die überhaupt nur bei Tieren vorkommen, sollen im folgenden noch besprochen werden (18—25): Strept. *uberis*, Strept. *cremoris*, Strept. *acidominimus*, Strept. *inulinaceus*, *Viridans*-Streptokokken: Strept. *salivarius*, *bovis*, *equinus*, *thermophilus*.

18. Strept. uberis. Vorkommen. Nach eigenen Erfahrungen (seltener als Strept. *dysagalactiae*) im Euter von Kühen als Erreger einer wohl im allgemeinen gutartig verlaufenden Mastitis.

Biochemische Merkmale (geprüft an einigen Stämmen):

| | |
|--|--|
| Agar: | helle, ziemlich glattrandige Kolonien. |
| Bouillon: | bröcklig-flockiger Bodensatz mit leicht getrübtter Bouillon. |
| Gramfärbung: | gram + kurze Ketten und Diplokokken. |
| Lackmusmilch: | Rötung und gewöhnlich nur Kuppe geronnen. |
| Methylenblau-milch: | 1:20000: Reduktion oder Reduktion und langsame (teilweise) Gerinnung; 1:1000: kein Wachstum. |
| Vollmilch: | Gerinnung. |
| End-p _H in Lactosebouillon: | unter 5,0. |
| Raffinose: | — |
| Trehalose: | + |
| Sorbit: | + |
| Mannit: | + |
| Inulin: | + |
| Glycerin: | — |
| Äsculin: | + |

| | |
|--|---|
| Na-Hippurat: | + |
| NH ₃ aus Pepton: | — oder + |
| Blutagar: | keine Hämolyse oder schwach aufgehellter Hof. |
| Fibrinolyse: | — |
| Galle-Blutagar 10%, 40% | + (auf 40% nicht immer oder spärlich). |
| 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| Pathogenität: | wenig bekannt. |

Vom Strept. agalactiae (Gruppe B) unterscheidet sich also der Strept. uberis vor allem durch seine Vermehrung in Methylenblau Milch 1 : 20000 und durch seine Aktivität gegenüber verschiedenen Kohlehydraten, die er viel intensiver angreift als Strept. agalactiae.

19. Strept. cremoris. *Vorkommen.* Milch, Sauermilch, Kefir (oft zusammen mit Strept. lactis). Bei Tieren als Saprophyt bisher *nicht* gefunden worden.

Schon 1919 von ORLA-JENSEN als ein besonderer Typ beschrieben.

Biochemische Eigenschaften. Die Mehrzahl der Stämme wächst nicht mehr bei Körpertemperatur. Man züchtet am besten bei etwa 20—30° C.

| | |
|--|---|
| Agar: | helle, fein gezackte Kolonien, Zentrum etwas erhaben. (Sterben leicht ab.) |
| Bouillon: | leichte Trübung (bei Zuckergehalt flockig-schleimig). |
| Gramfärbung: | meist längere Ketten, mit ziemlich dicken ovalen Einzelkokken. |
| Lackmusmilch: | 10°: Rötung, Kuppe reduziert und geronnen; 30°: Reduktion, Gerinnung, Rötung von oben. |
| Methylenblau Milch: | 1:20000: Reduktion, Gerinnung, Bläuung von oben. 1: 1000: desgl., nur langsamer. |
| Vollmilch: | innerhalb weniger Tage Gerinnung. |
| End-p _H in Lactosebouillon: | etwa um 4,4—4,2 herum. |

| | Strept. cremoris | Strept. lactis |
|--------------|---------------------|---------------------|
| Dextrose: | + | + |
| Raffinose: | im allgemeinen — | — (gelegentlich +) |
| Trehalose: | — oder + | — oder ± |
| Saccharose: | — | — oder + |
| Arabinose: | — | — oder ± |
| Xylose: | — | — (manche Stämme +) |
| Rhamnose: | — | — (manche Stämme +) |
| Maltose: | — (ausnahmsweise +) | + |
| Mannose: | + | + |
| Mannit: | — | — (gelegentlich +) |
| Sorbit: | — | — (gelegentlich +) |
| Inulin: | — | — |
| Glycerin: | — | — |
| Äsculin: | — (oder ±) | + |
| Na-Hippurat: | — | — (gelegentlich ±) |

| | Strept. cremoris | Strept. lactis |
|--|---|-------------------------------|
| NH ₃ aus Pepton: | — | + |
| Verflüssigung von Gelatine: | — | — |
| Blutagar: | keine oder schwache Hämolyse. | keine oder schwache Hämolyse. |
| Galle-Blutagar: | 10%: gutes Wachstum, 40%: noch Wachstum. | } gutes Wachstum. |
| 6,5% NaCl-Agar: | — | — |
| Bouillon und Agar 9,2 p _H : | — | — |

Viele Stämme sollen auch Casein lösen.

Demnach unterscheidet sich der Strept. cremoris durch eine ganze Reihe von Merkmalen von dem mit ihm näher verwandten Strept. lactis. Beide sind zweifellos echte Milchsäurestreptokokken. In dieselbe Gruppe (L) wie der Strept. lactis gehört jedoch der Strept. cremoris *nicht*, da er mit L-Serum *nicht* reagiert.

20. Strept. acidominimus. *Vorkommen.* Faeces, Milch; häufig in der Vagina bei Kühen (SMITH und SHERMAN). Es soll sich um einen selbständigen Erreger handeln.

Die *biochemischen Merkmale* werden von SMITH und SHERMAN folgendermaßen angegeben:

| | | | |
|-------------------------------------|--|---|---------------------------------------|
| Morphologie: | meist nur kurze Ketten. | Sorbit: | meist — |
| bei 10°: | kein Wachstum; nur gelegentlich Wachstum. | Salicin: | meist — |
| bei 45°: | | Inulin: | — |
| Lackmusmilch 37° C: | geringe oder keine Veränderungen. | Glycerin: | — |
| | | Äsculin: | gewöhnlich — (oder schwach). |
| | | Na-Hippurat: | — |
| Methylenblau- milch, 1:10000: | kein Wachstum. | NH ₃ aus Pepton: | — |
| | | Verflüssigung von Gelatine: | — |
| Lactose: | + | Blutagar: | schwache Hämolyse (α -H.). |
| Glucose: | + | 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Raffinose: | — | 2% NaCl-Bouillon: | + |
| Maltose: | Mehrzahl + | Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |
| Trehalose: | Mehrzahl + | | |
| Arabinose: | — | | |
| Xylose: | — | | |
| Mannit: | Mehrzahl — | | |

21. Strept. inulinaceus. *Vorkommen.* Fast in jeder sauren Milch (ORLA-JENSEN).

Biochemisches Verhalten. Kulturen sind schwer am Leben zu halten. Optimum liegt bei 30°. Auch noch bei 5° und 40—45° Wachstum. Nach HENNEBERG werden gesäuert: Arabinose, Xylose, Rohrzucker, Malzzucker, Milchzucker, Raffinose, Stärke, Inulin, Glycerin, Mannit und Sorbit. Casein wird nicht abgebaut. Von SHERMAN werden zum Teil hiervon etwas abweichende Eigenschaften und noch einige weitere Merkmale wie folgt angegeben: γ -Hämolyse, Trehalose + oder —, Sorbit —, Mannit + oder —, Äsculin +, Na-Hippurat —

(gelegentlich Ausnahmen), Milch Gerinnung oder keine, kein NH_3 aus Pepton, keine Verflüssigung von Gelatine, End- p_H in Glucosebouillon 4,5—4,0.

22.—25. Viridans-Streptokokken. Sherman rechnet zu den Viridans-Streptokokken: 1. den Strept. *salivarius*, 2. den Strept. *bovis*, 3. den Strept. *equinus* und 4. den Strept. *thermophilus*. Es ist nach meiner Ansicht nicht recht einleuchtend, weshalb diese Streptokokken sämtlich zu den „Viridans“-Streptokokken gerechnet werden sollen, da sie nicht alle „Vergrünung“ erkennen lassen. Völlige Klarheit besteht in dieser Gruppe zur Zeit noch nicht. Diese Streptokokken haben wohl gewisse gemeinsame Merkmale, die sie von den anderen Gruppen (A, B, C, D, L) deutlich unterscheiden. Sie sollen keinerlei Hämolyse zeigen, wachsen nicht bei 10° , wohl aber meist noch bei 45° . In 0,1%iger Methylengblau Milch soll ihr Wachstum gehemmt werden. Aus Pepton wird kein Ammoniak gebildet, was sonst alle bekannten Streptokokken mit Ausnahme des Strept. *cremoris* vermögen. Immerhin weisen diese 4 Arten auch Unterschiede auf.

Der erste Vertreter dieser Viridans-Streptokokken, der Strept. *salivarius*, ist von ANDREWES und HORDER vorwiegend in der Mundhöhle des Menschen gefunden worden. Er ist wahrscheinlich identisch mit dem schon 1903 beschriebenen Strept. *mitior* (SCHOTTMÜLLER), der auch bei der Endokarditis eine Rolle spielt. ANDREWES und HORDER (zit. nach NOTTBOHM) geben vom Strept. *salivarius* folgende Beschreibung: Keine Hämolyse, Milch wird gesäuert und zur Gerinnung gebracht, Lactose und Saccharose werden angegriffen, meist auch Raffinose; Inulin und Mannit werden zumeist nicht gesäuert. Sehr verwandt mit diesem ist der von ANDREWES und HORDER beschriebene Strept. *mitis*, der aber Milch nicht zur Gerinnung bringen soll.

Sodann haben SAFFORD, SHERMAN und HODGE (1937) zahlreiche Kulturen aus der Mundhöhle bzw. dem Hals des Menschen isoliert und durchgeprüft. Die meisten wiesen die Merkmale des Strept. *salivarius* auf. Andere, die geringe Abweichungen aufwiesen, müssen als Varianten des Strept. *salivarius* angesprochen werden.

22. Strept. salivarius. Der Strept. *salivarius* soll etwa folgende *biochemische* Eigenschaften aufweisen:

| | | | |
|--------------------------------|--|--|---------------------|
| Vollmilch: | Säuerung und Gerinnung. | Inulin: Glycerin: Äsculin: | — — + oder — |
| Methylengblau Milch 1:1000: | kein Wachstum. | Na-Hippurat: | — |
| Lackmusmilch: | erst Gerinnung und dann Reduktion; zuweilen unverändert. | NH_3 aus Pepton: | — |
| End- p_H : | 4,4—4,0. | Blutagar: | γ -Hämolyse. |
| Raffinose: | meist + | Gelatine: | kein Wachstum. |
| Trehalose: | + oder — | 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Sorbit: | — | Bouillon und Agar 9,6 p_H : | — |
| Mannit: | — | | |

Ein mir lebenswürdigerweise von Herrn Dr. HEINE vom Hygienischen Institut des Ruhrgebietes Gelsenkirchen als Strept. *viridans* (aus dem Blut

eines an Endocarditis lenta leidenden Patienten stammend) übersandter Stamm zeigte nach dem von mir geübten Prüfungsschema folgende *biochemischen* Merkmale:

| | |
|---|--|
| Agar: | kleine Kolonien mit fein gezacktem Rand (bei Betrachtung mit der schwachen Vergrößerung erscheinen sie ziemlich dunkel). |
| Bouillon: | kleinflockiger Bodensatz, leicht trüb. |
| Gramfärbung: | gram + kurze Ketten. |
| Lackmusmilch 37°: | Rötung, Kuppe geronnen (bei 10 und 45° kein Wachstum). |
| Methylenblausmilch 1:20000: 1: 1000: | Reduktion, Kuppe geronnen, Bläuung von oben her; kein Wachstum. |
| Vollmilch: | nach mehreren Tagen erst Kuppe geronnen, keine weiteren Veränderungen. |
| End-p _H in Lactosebouillon: | 5,4 |
| Raffinose: | — |
| Trehalose: | — |
| Sorbit: | — |
| Mannit: | — |
| Inulin: | — |
| Glycerin: | — |
| Äsculin: | — |
| Na-Hippurat: | — |
| NH ₃ aus Pepton: | — |
| Blutagar: | kleine graue Kolonien mit schwacher Hämolyse und grünlichem Hof. |
| Galle-Blutagar 10%, 40%: | überall nur schwaches Wachstum. |
| 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |

Der Stamm ließ sich mit keinem der bekannten Gruppenserien präcipitieren.

23. Strept. bovis. *Vorkommen.* Mundhöhle und Darm des Rindes, Kuhkot, Milch. Aber auch im Darm des Menschen. Er ist jedoch *nicht* mit den Enterokokken verwandt. Über seine Beteiligung bei Krankheitsprozessen ist nichts bekannt.

Die *biochemischen* Eigenschaften der meisten Bovisstämme dürften folgende sein:

| | |
|---|---|
| Agar: | helle, fein gezackte Kolonien. |
| Bouillon: | trübe. |
| Gramfärbung: | gram + kurze Ketten. |
| Lackmusmilch: 10°: | kein Wachstum. |
| 37°: | Rötung und Gerinnung. |
| 45°: | Rötung, teilweise Gerinnung. |
| Methylenblausmilch 1:20000: 1: 1000: | nach mehreren Tagen bloß Reduktion; kein Wachstum. |
| Vollmilch: | innerhalb einiger Tage Gerinnung. |

| | |
|--|------------------------------|
| End-p _H in Lactosebouillon: | etwa 4,9—4,6. |
| Raffinose: | + |
| Trehalose: | — |
| Sorbit: | — |
| Mannit: | — |
| Inulin: | + (von den meisten Stämmen). |
| Glycerin: | — |
| Äsculin: | + |
| Na-Hippurat: | — |
| NH ₃ aus Pepton: | — |
| Gelatine: | kein Wachstum. |
| Blutagar: | schwache Hämolyse. |
| Galle-Blutagar 10%, 40%: | auf beiden gutes Wachstum. |
| 6,5% NaCl-Agar: | — |
| Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |

Durch 30 Min. langes Erhitzen auf 60° C soll der *Strept. bovis* nicht abgetötet werden. Außerdem wäre noch hervorzuheben, daß, worauf WEIGMANN hingewiesen hat, in warmer Milch an den gewöhnlich kurzen Ketten eine *dicke Kapsel* zu sehen ist. Er ist einer der wenigen Streptokokken, der Raffinose und Inulin vergärt, nicht aber NH₃ aus Pepton bildet. Außerdem sollen auch noch Stärke und Arabinose angegriffen werden. Das Wachstum bei 45° hat er mit verschiedenen anderen saprophytischen Streptokokken gemeinsam (z. B. *Strept. thermophilus*). AYERS, JOHNSON und MUDGE unterscheiden noch 2 Varianten (A und B) je nach Fähigkeit, Inulin zu spalten oder nicht. Es scheint also demnach vom *Strept. bovis* inulinpositive und inulinnegative Stämme zu geben. Abweichungen so geringer Art werden aber schließlich bei allen Streptokokkenarten beobachtet.

24. *Strept. thermophilus*. Vorkommen. Milch, pasteurisierte Milch, Yoghurt, Emmenthaler Käse, Kuhpansen. Faeces gesunder Menschen (SACH).

| | | | |
|---------------------------------------|--|--|-----------------|
| Agar: | kein Wachstum. | Sorbit: | — |
| Bouillon: | schwache Trübung. | Mannit: | — |
| Gramfärbung: | vorwiegend Diplokokken, gram +. | Inulin: | — |
| Lackmusmilch: | Reduktion, Gerinnung, Rötung von oben. | Glycerin: | — |
| Methylenblau 1:20000: | Reduktion, Gerinnung, Bläuung von oben; kein Wachstum. | Äsculin: | — |
| 1:1000: | | Na-Hippurat: | — |
| Vollmilch: | Gerinnung. | NH ₃ aus Pepton: | — |
| End-p _H in Lactosebouillon | 4,9 | Gelatine: | kein Wachstum. |
| Raffinose: | — | Blutagar: | keine Hämolyse. |
| Trehalose: | — | Galle-Blutagar 10%, 40%: | kein Wachstum. |
| | | 6,5% NaCl-Agar: | — |
| | | Bouillon und Agar 9,6 p _H : | — |

Biochemisches Verhalten. Der Streptococcus ist ausgesprochen wärmeliebend, gedeiht noch sehr gut bei 40—45°, ja sogar bei 50°. Dagegen wächst er bei Zimmertemperatur langsam. Bei 10° vermag er nicht zu wachsen. Auf gewöhnlichen Nährböden (Agar, Bouillon) wächst er nicht oder geht hier bald zugrunde.

Am besten wächst er in Milch, die zur Gerinnung gebracht wird. In Methylblau Milch 1 : 1000 tritt kein Wachstum mehr ein. 30 Min. langes Erhitzen auf 60—65° wird überstanden. Nach HENNEBERG sterben frische Kulturen erst bei 80° in 15 Min. ab. Casein wird nicht gelöst. Er säuert nur wenige Zuckerarten wie Lactose und Saccharose. ORLA-JENSEN fand einige Stämme, die Maltose schwach säuerten. Trehalose, Mannit, Sorbit, Salicin, Inulin, Glycerin werden nicht gesäuert, desgleichen Äsculin nicht gespalten, Gelatine nicht verflüssigt.

Ein mir liebenswürdigerweise von Herrn Prof. Dr. DEMETER-Weihenstephan überlassener Strept. *thermophilus* zeigte bei 45° die auf S. 541 angegebene Merkmale.

25. Strept. equinus. *Vorkommen.* Darm und Kot des Pferdes. Gehört aber nicht zu den Enterokokken (Gruppe D). Über pathogene Bedeutung bei Tieren nichts bekannt. Nach SHERMAN sind unter dem Namen Strept. equinus noch von einer Reihe anderer Autoren solche Stämme auch aus Rinder- und Menschenkot beschrieben worden.

Biochemisches Verhalten. Während dieser Streptococcus von deutschen Bakteriologen nicht (wenigstens nicht unter dieser Bezeichnung) beschrieben worden ist, haben ANDREWES und HORDER (1906) sowie später HODGE und SHERMAN diesen am häufigsten im Pferdekot vorkommenden Streptococcus an zahlreichen Stämmen geprüft und seine *Merkmale* wie folgt beschrieben:

Morphologisch meist kurze Ketten, die in Bouillon etwas länger als in Milch wachsen; gelegentlich kommen auch längere Ketten vor.

| | | | |
|----------------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Lackmusmilch: | keine Veränderung. | Na-Hippurat: | — |
| End-pH in Traubenzuckerbouillon: | 4,4—4,1 | NH ₃ aus Pepton: | — |
| Lactose: | in der Regel — | Verflüssigung von Gelatine: | — |
| Raffinose: | meist — | Blutagar: | keine oder schwache Hämolyse. |
| Trehalose: | meist — | Galle-Blutagar 10%, 40%: | nicht angegeben. |
| Sorbit: | — | | |
| Mannit: | in der Regel — | | |
| Inulin: | meist — | | |
| Glycerin: | meist — | | |
| Äsculin: | + (oder ±) | | |

Schlußbemerkungen.

Ich bin mir bewußt, daß mit der in dieser Arbeit gebrachten Aufstellung nicht alle Streptokokken restlos erfaßt worden sind. Sicherlich gibt es auch bei den Tieren noch Arten mit anderen oder abweichenden biochemischen Eigenschaften. Immerhin glaube und hoffe ich, mit der vorstehenden Übersicht eine ziemlich umfassende Darstellung der am häufigsten vorkommenden Streptokokken und ihrer wichtigsten pathogenen und auch saprophytischen Vertreter nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse gegeben zu haben.

An verschiedenen Stellen der Arbeit ist bereits angedeutet worden, welche Fragen noch gründlicher und eingehender bearbeitet werden müssen. Auf dem Gebiet der serologischen Differenzierung insbesondere läßt sich zweifellos noch manches interessante und für die praktische Diagnose wichtige Ergebnis erwarten. Hat sich doch gezeigt, daß dort, wo eine serologische Erfassung

bzw. Eingruppierung möglich ist, auch die genaue Bestimmung weniger schwierig ist als gewöhnlich bei allen anderen Arten ohne Gruppenantigen. Vielleicht gelingt es, noch weitere Gruppen aufzustellen. Vor allem lassen sich bei Anwendung der Präzipitation und der biochemischen Differenzierung viele interessante und nicht selten auch epidemiologisch wichtige Zusammenhänge aufklären, unter denen die Beziehungen zwischen Streptokokkeninfektionen der Tiere und denen des Menschen bzw. ihre gegenseitigen Übertragungsmöglichkeiten besondere Beachtung verdienen.

Wichtig erscheinen mir künftig eine engere Zusammenarbeit zwischen den Bakteriologen verschiedener Richtungen (Human-, Veterinär-, Milchbakteriologen) und die Anwendung einheitlicher Züchtungs- und Bestimmungsverfahren. Dann werden viele Unklarheiten, die bisher gerade auf dem Gebiet der Streptokokken-Bakteriologie bestanden haben, einer raschen Lösung entgegengeführt werden.

Am Schluß der Arbeit möchte ich meinen beiden technischen Assistentinnen A. FLINT und A. MEYER für die eifrige Unterstützung danken, die sie mir bei der Isolierung und Durchprüfung der vielen Streptokokkenstämme sowie bei der Herstellung der zahlreichen Streptokokkenantigene und präzipitierenden Sera geleistet haben.

Schließlich danke ich dem Herrn Reichsminister für Ernährung und Landwirtschaft, mit dessen Mitteln die umfangreichen Arbeiten durchgeführt wurden.

Literatur.

* Von den betreffenden Arbeiten konnte die Überschrift nicht ausfindig gemacht werden; sie sind anderen Veröffentlichungen entnommen.

- ADSERSEN: Die Spezifität des Drusestreptococcus mit besonderer Berücksichtigung des Vergärungsvermögens gegenüber Kohlehydraten. Zbl. Bakter. I Orig. **76**, 111 (1915).
 — Undersøgeher over følsygenes etiologi. Maanedsskr. Dyrlaeg. **27**, 657 (1916).
 AVERY and HEIDELBERGER: Immunological relationship of cell constituents of pneumococcus. J. of exper. Med. **38**, 81 (1923).
 — — Immunological relationship of cell constituent of pneumococcus. Second paper. J. of exper. Med. **42**, 367 (1925).
 AWAKUMOFF: Hämolytische Streptokokken bewirken Massenaborte bei Schweinen. Sowjet. Vet. **1938**, 56.
 AYERS, JOHNSON and MUDGE: Streptococci of faeces and mouth of cows. J. inf. Dis. **33**, 155 (1923).
 BANG: Über Beziehungen zwischen Schweinehaltung und dem Vorkommen von Milchsäurestreptokokken in Milch und Milchprodukten. Zbl. Bakter. II Orig. **95**, 390 (1937).
 BAUMANN: Untersuchungen über die milchwirtschaftlich wichtigen Bakterien in den Faeces des Rindes. Landw. Jb. Schweiz **1934**, 170.
 BEHRING, v.: Zit. nach ZEISS-BIELING: E. v. BEHRING, Gestalt und Werk. Berlin-Grunewald: Bruno Schultz 1940.
 DE BENEDETTI: Ricerche sul potere fibrinolitico di streptococchi isolati da focolai morbosi di uomo e di animali domestici. Giorn. Batter. **16**, 106 (1936).
 BISCHOFF: Zur Frage der Trennung verschiedener tier- und menschenpathogener Streptokokken von dem Streptococcus mastitidis (Erreger des „gelben Galtes“) und dem Streptococcus lactis. Zbl. Bakter. I Orig. **117**, 396 (1930).
 BLISS: Studies upon minute hemolytic streptococci. III. Serological differentiation. J. Bacter. **33**, 625 (1937).
 — A constituent of peptone broth as a cause of cross reactions with antisera prepared against groups (LANCIEFIELD) hemolytic streptococci. J. of Immun. **34**, 337 (1938).

- BOISVERT: Human hemolytic streptococci from diseases of children. *Amer. J. Dis. Childr.* **59**, 281 (1940).
- BONGERT: Bakteriologische Diagnostik der Tierseuchen. Berlin: Richard Schoetz 1927.
- Die Druse der Pferde. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. VI/2. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- BORCHERT: Die gutartige Faulbrut der Bienen. Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 2. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926.
- BROWN: Double-zone beta-hemolytic streptococci. Their cultural characteristics, serological grouping occurrence and pathogenic significance. *J. Bacter.* **37**, 133 (1939).
- CHAPMAN: Studies of streptococci. IV. Resistance of enterococci. *J. Bacter.* **32**, 41 (1936).
- COLEBROOK, MAXTED and JONES *: *J. of Path.* **41**, 521 (1935).
- DAVIS and CAPPS: Experimental bovine mastitis produced with hemolytic streptococci of human origin. *J. inf. Dis.* **15**, 135 (1914).
- and GUZDAR: The serological, toxigenic and biochemical reactions of hemolytic streptococci from the throats of Hong Kong chinese. *J. of Path.* **43**, 197 (1936).
- and ROGERS: The reactions of streptococci and lactobacilli in blood agar. *J. of Hyg.* **39**, 446 (1939).
- DEMETER: Studien über Milchsäurestreptokokken. II. Mitteilung: Der *Streptococcus lactis* (LISTER) LÖHNIS und seine Beziehungen zu den Fäkalstreptokokken. *Milchwirtsch. Forschgn* **8**, 201 (1929).
- VAN DEVENTER and REICH: Antihuman fibrinolytic streptococci. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 821 (1934).
- DIERNHOFER: Untersuchungen über die „Streptokokkenmastitis“ des Rindes. Mit besonderer Berücksichtigung ihrer sanitären Bedeutung. *Arch. Tierheilk.* **61**, 181 (1930).
- Über das Vorkommen von Streptokokken vom „Lactistyp“ im lebenden Kuheuter. *Milchwirtsch. Forschgn* **13**, 263 (1932).
- DOMAGK u. HEGLER: Chemotherapie bakterieller Infektionen. Leipzig: S. Hirzel 1940.
- VAN DORSSEN: Over de aetiologie van den goedardigen droes. *Tijdschr. Diergeneesk.* **66**, 716 (1939).
- EDWARDS: The biochemical characters of human and animal strains of hemolytic streptococci. *J. Bacter.* **23**, 259 (1932).
- Further studies on the differentiation of human and animal strains of hemolytic streptococci. *J. Bacter.* **25**, 527 (1933).
- The differentiation of hemolytic streptococci of human and animal origin by group precipitin tests. *J. Bacter.* **27**, 527 (1934).
- * Kentucky agricult. exper. Stat. Bull. **1935**, 356.
- EGGERS: Enterokokkensepsis. *Med. Klin.* **1940** I, 834.
- ESCHERICH: Entwicklungshemmung und Vernichtung der Bakterien und Parasiten. Die desinfizierenden Behandlungsmethoden der Magen-Darmkrankheiten des Säuglingsalters. *Zbl. Bakter. I Orig.* **1**, 633 (1887).
- EVANS and VERDER: Studies on hemolytic streptococci. V. The characteristics of human and animal strains of group A and C. *J. Bacter.* **36**, 133 (1938).
- FULLER *: *Brit. J. exper. Path.* **19**, 130 (1938).
- GARNER and TILLET: Biochemical studies on the fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. I. Isolation and characterisation of fibrinolysin. *J. of exper. Med.* **60**, 239 (1934).
- Biochemical studies on the fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. II. Nature of the reaction. *J. of exper. Med.* **60**, 255 (1934).
- GERLACH: Die praktisch wichtigen Spontaninfektionen der Versuchstiere. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 9. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- GLÄSSER: Die Krankheiten des Schweines. Hannover: M. & H. Schaper 1927.
- GLAGE: Entzündungs- und Eitererreger bei Haustieren. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. VI/1. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- GMELIN *: *Mh. Tierheilk.* **2**, 196 (1891).
- GORINI: Meine säureproteolytische Theorie über die Käsereifung. *Milchwirtsch. Forschgn* **5**, 457 (1928).

- GRANDORI: Seidenraupenkrankheiten. Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 9. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- GUNDEL: Über die ätiologische Bedeutung der „Enterokokken“ bei Blasen-Nierenerkrankungen und über die Beziehungen der „Enterokokken“ zu den Milchsäurestreptokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 469 (1926).
- Zur Nomenklatur der Enterokokken und Streptokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **118**, 68 (1930).
- Die Typenlehre in der Mikrobiologie. Jena: Gustav Fischer 1934.
- u. WÜSTENBERG: Untersuchungen über hämolytische Streptokokken und die Bedeutung ihrer Typendifferenzierung. Zbl. Bakter. I Orig. **138**, 325 (1937).
- WÜSTENBERG u. HEINE: Ein Weg zur Verbesserung der spezifischen Therapie der Streptokokkeninfektionen des Menschen. Klin. Wschr. **1937 I**, 417.
- HARE *: J. of Path. **41**, 499 (1935).
- and FRY: Preliminary observations of an infection of dogs by beta hemolytic streptococci. Vet. Rec. **1938**, 213.
- and MAXTED *: J. of Path. **41**, 513 (1935).
- HAUPT: Zur Frage der Unterscheidung tierpathogener Streptokokken. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1927 I**, 607.
- HEGEMANN: Über die Bedeutung der Mischinfektion einer experimentellen Gelenktuberkulose mit Streptokokken und Staphylokokken. Beitr. Klin. Tbk. **93**, 683 (1939).
- HEIM: Milchsäure- und andere Streptokokken. Z. Hyg. **101**, 104 (1924).
- u. SCHLIRF: Was ist es mit der Einheit der Enterokokken? Eine zeitgemäße Frage. Zbl. Bakter. I Orig. **100**, 24 (1926).
- HENNEBERG: Handbuch der Gärungs bakteriologie, Bd. 2. Berlin: Paul Parey 1926.
- Zur Kenntnis der Alkalibildner in der Milch. Milchwirtsch. Forschgn **12**, 222 (1931).
- Die Beeinflussung der Darmflora. Molkerei-Ztg Hildesheim **48**, 2450, 2483 (1934).
- Bakteriologie für die Molkereischule. Hildesheim: Verlag der Molkereizeitung 1937.
- HENNINGSEN and ERNST: Milk epidemic of angina, originated from a cow with mastitis and due to streptococcus pyogenes (Lancefield group A). J. of Hyg. **38**, 384 (1938).
- HERGESELL: Vergleichende Untersuchungen über die in der Milch vorkommenden Streptokokken einschließlich des Streptococcus epidemicus (DAVIS). Inaug.-Diss. Berlin 1931.
- HITCHCOCK: Classification of the hemolytic streptococci by the precipitin reaction. J. of exper. Med. **40**, 445 (1924).
- Precipitation and complement fixation reaction with residue antigens in the non-hemolytic streptococcus group. J. of exper. Med. **40**, 575 (1924).
- HODGE and SHERMAN: Streptococcus equinus. J. Bacter. **33**, 283 (1937).
- HUCKER *: Technical Bulletin 1937, Nr 241.
- KITT: Schutzverleihung gegen den Streptokokken der Pferdedrüse. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von E. ABDERHALDEN, Abt. XIII, 1. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1922.
- KLIMMER u. HAUPT: Beitrag zur Trennung verschiedener tierpathogener und saprophytischer Streptokokken (des Streptococcus agalacticae, Str. lacticus, Str. equi, Str. abortus equi und des Str. pyogenes equi). Zbl. Bakter. I Orig. **101**, 126 (1927).
- — Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt der Rinder). Erg. Hyg. **11** (1930).
- u. SCHÖNBERG: Milchkunde mit besonderer Berücksichtigung der Milchhygiene und hygienischen Milchüberwachung. Berlin: Richard Schoetz 1939.
- KOCH: Enterokokkenstudien. Elektiv- und Differenzierungsnährböden für Enterokokken. Tierpathogenität, Vorkommen und Pathogenität der Enterokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **134**, 348 (1935).
- KODAMA, OZAKI, NISHYAMA and CHIKO: The serological grouping and typing of the hemolytic streptococci isolated in Tokyo. Kitasato Arch. of exper. Med. **15**, 162 (1938).
- KREIPE u. VOSS: Untersuchungen über die Milchsäurebakterienflora des Kuhpansens. Diss. Kiel 1927.
- KRUSE: Das Verhältnis der Milchsäurebakterien zum Streptococcus lanceolatus (Pneumococcus, Enterococcus usw.). Zbl. Bakter. I Orig. **34**, 737 (1903).
- LANCEFIELD: The immunological relationship of strept. viridans and certain of its chemical fraction. I. Serological reactions obtained with antibacterial sera. J. of exper. Med. **42**, 377 (1925).

- LANCEFIELD: Serological reactions obtained with antinucleoprotein sera. J. of exper. Med. **42**, 397 (1925).
- The antigenic complex of streptococcus hemolyticus. II. Chemical and immunological properties of the protein fractions. J. of exper. Med. **47**, 469 (1928).
- III. Chemical and immunological properties of the species-specific substance. J. of exper. Med. **47**, 481 (1928).
- A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. J. of exper. Med. **57**, 571 (1933).
- A serological differentiation of specific types of bovine hemolytic streptococci (Group B). J. of exper. Med. **59**, 441 (1934).
- Loss of the properties of hemolysin and pigment formation without change in immunological specificity in a strain of streptococcus hemolyticus. J. of exper. Med. **59**, 459 (1934).
- and HARE: The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. J. of exper. Med. **61**, 335 (1935).
- LEHMANN-NEUMANN: Bakteriologie, insbesondere bakteriologische Diagnostik, Bd. 2. München: J. F. Lehmann 1927.
- LEIPOLD: Eine Blasenkrankung der Hände und des männlichen Gliedes, wahrscheinlich durch Pferdedrüse vermittelt. Dermat. Wschr. **1931 II**, 1533.
- LINGELSHEIM, v.: Streptokokkeninfektionen. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. IV/2. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1928.
- LITTLE: The significance of human double-zone beta hemolytic streptococci in the udders of the cows. J. of exper. Med. **68**, 905 (1938).
- LÖHNIS: Mykologie (Mikrobiologie) der Milch. Handbuch der Milchwirtschaft von GRIMMER, WEIGMANN und WINKLER, Bd. I/1. Wien: Julius Springer 1930.
- LONG and BLISS: Studies upon minute hemolytic streptococci. I. The isolation and cultural characteristics of minute beta hemolytic streptococci. J. of exper. Med. **60**, 619 (1934).
- and WALCOTT: Studies upon minute hemolytic streptococci. II. The distribution of minute hemolytic streptococci in normal and diseased human beings. J. of exper. Med. **60**, 633 (1934).
- LÜHRS: Drüse der Pferde (Coryza contag. equorum). Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 3. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926.
- Petechialfieber (Blutfleckenkrankheit), Pferdetyphus, Faulfieber, Morbus maculosus equorum. Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 7. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1930.
- LÜTJE: Abortus. Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 1. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926.
- Septische Erkrankungen der Neugeborenen (Fohlenkrankheiten). Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 9. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- MACLEOD: A System of Bacteriology, Vol. 2. London 1929.
- MAGNUSSON: Over den infektiösa föls sjukans etiology. Sv. Veterinärtidskr. **1917**, 81.
- Joint—ill in Foals—Etiology. J. comp. Path. a. Ther. **32**, 143 (1919).
- Fortgesetzte Untersuchungen über die Fohlenlähme. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1920 I**, 143.
- MALLNER: Pelztierkrankheiten. Riga: Buchhandlung G. Löffler 1930.
- MEYER: Zur experimentellen Erzeugung und Umwandlung von Enterokokkenformen. Zbl. Bakter. I Orig. **129**, 106 (1933).
- Der Enterococcus als Artindividualität. Z. Hyg. **118**, 204 (1936).
- u. SCHÖNFELD: Über die Unterscheidung des Enterococcus viridans und die Beziehungen beider zum Streptococcus lactis. Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 402 (1926).
- MEISSNER, SCHOOP u. HARMS: Bericht der Reichszentrale für die Bekämpfung der Aufzuchtkrankheiten. Hannover: M. & H. Schaper 1939.
- u. WETZEL: Infektiöse Aufzuchtkrankheiten der Tiere. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. VI/1. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- MINETT and STABLEFORTH: Non-pathogenic hemolytic streptococci occurring in milk. J. Dairy Res. **5**, 223 (1934).

- MUDD, CZARNETZKY, LACKMAN and PETTIT: The antigenic structure of hemolytic streptococci of LANCEFIELD group A I and II. *J. of Immun.* **34**, 117 (1938).
- MUELLER, WAXMAN and ZINSER *: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 241 (1923/24).
- NEUFELD u. SCHNITZER: Pneumokokken. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. IV/2. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1928.
- NISSLE: Die normalen Darmbakterien und ihre Bedeutung für den Organismus. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. VI/1. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- NÖLLER: Singvögel- und Stubenvögelkrankheiten. *Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH*, Bd. 9. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- NOTTBOHM: Die serologische Gruppendifferenzierung der Streptokokken mit Hilfe der Präcipitation. *Zbl. Bakter. I Orig.* **145**, 369 (1940).
- Sind alle in der Milch vorkommenden hämolytischen Streptokokken vom Pyogenestyp menschenpathogen? *Zbl. Bakter. I Orig.* **172**, 594 (1940).
- OPPERMANN: *Lehrbuch der Krankheiten des Schafes*. Hannover: M. & H. Schaper 1929.
- ORLA-JENSEN: The lactic acid bacteria. *Danske Vidensk. Skrifter*, Bd. 5. Kopenhagen 1919.
- ANNA and HANSEN: The Bacteriological Flora of Spontaneously Soures Milk and of Commercial Starters for Butter Making. *Zbl. Bakter. II Orig.* **86**, 6 (1932).
- and WINTHER: Forsog paa Omstemning ar Tarmflora hos Rotter og Mennesker. *Molkereitidende Odense* 1934.
- OSTERTAG, v.: Der infektiöse Abortus des Pferdes. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. VI/2. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- OTTE: Die Krankheiten des Geflügels mit besonderer Berücksichtigung der Anatomie und der Hygiene. Berlin: Richard Schoetz 1928.
- PELS-LEUSDEN: Bakteriologische Untersuchungsergebnisse anlässlich der Pinneberger Scharlachepidemie. *Zbl. Bakter. I Orig.* **140**, 90 (1937).
- u. BLITZ: Weitere bakteriologische Untersuchungsergebnisse anlässlich der Pinneberger Scharlach-Milchepidemie. *Z. Hyg.* **121**, 260 (1939).
- PLASTRIDGE and HARTSELL *: *J. inf. Dis.* **61**, 110 (1937).
- PLUMMER: The fermentation of sorbitol and trehalose by hemolytic streptococci from various sources. *J. Bakter.* **27**, 465 (1934).
- A serological study of hemolytic streptococci. *J. Bacter.* **30**, 5 (1935).
- POPPE: Drusestreptokokken bei Angina des Menschen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1936 I**, 182.
- Hautkrankheiten als Berufskrankheiten des Tierarztes. *Dtsch. Tierärztebl.* **8**, 33 (1941).
- REICH: Transformation of hemolytic streptococci. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 639 (1935).
- REINHARDT: Kanarienvogelkrankheiten. *Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH*, Bd. 5. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1928.
- Taubenseuchen. *Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH*, Bd. 9. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- Streptokokkeninfektionskrankheiten des Geflügels. *Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH*, Bd. 9. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- RUDOLF: Über das Verhalten verschiedener tierischer Streptokokken in Lackmusmilch unter besonderer Berücksichtigung des Streptococcus mastitidis und Streptococcus lacticus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **100**, 47 (1926).
- Bericht über die Tätigkeit des veterinär-hygienischen Laboratoriums der Niederösterreichischen Landesregierung im Jahre 1930. *Wien. tierärztl. Mschr.* **19**, 737 (1932).
- SACH: Zur Kenntnis der in der Milch, im Darm der Kühe und im Darm und anderen Organen des Menschen häufig vorkommenden Streptokokkenarten (zum Teil „Enterokokken“ der medizinischen Bakteriologen). *Diss. Kiel* 1935.
- SAFFORD, SHERMAN and HODGE: Streptococcus salivarius. *J. Bacter.* **33**, 263 (1937).
- SALLERMANN: Kritische Bemerkungen zur Druse-Frage. *Vet.-med. Nachr.* **1939**, H. 2.
- SANDE, v.: Die Veränderung der Lackmusmilch durch Streptokokken. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1927 I**, 329.
- SABTORIUS: Zur Frage der Beziehungen zwischen Virulenz und Fibrinolysevermögen menschenpathogener Streptokokken. *Z. Immun.forsch.* **88**, 381 (1936).

- SCHLIRF: Bakteriologische Untersuchungen über die Zahnkaries. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Mundbakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 129 (1926).
- SCHLÜTER u. SCHMIDT: Beiträge zur Kenntnis der hämolytischen Streptokokken und der Eigenschaften des Antistreptokokkenserums. III. Das Streptokokkenhämotoxin. Z. Immun.forsch. **87**, 17 (1936).
- SCHMIDT: Beiträge zur Kenntnis der hämolytischen Streptokokken und der Eigenschaften des Antistreptokokkenserums. I. Die Fibrinolyse der Streptokokken. Z. Immun.forsch. **87**, 1 (1936).
- Beiträge zur Kenntnis der hämolytischen Streptokokken und der Eigenschaften des Antistreptokokkenserums. II. Die Hemmung der Fibrinolyse durch Antistreptokokkenserum. Z. Immun.forsch. **87**, 9 (1936).
- Beiträge zur Kenntnis der hämolytischen Streptokokken und der Eigenschaften des Antistreptokokkenserums. IV. Über die Artspezifität der Streptokokkenfibrinolyse. Z. Immun.forsch. **87**, 177 (1936).
- SCHMIDT, H.: Grundlagen der spezifischen Therapie. Berlin-Grunewald: Bruno Schultz-Verlag 1940.
- SCHMITZ: Weitere Untersuchungen über Enterokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **96**, 277 (1925).
- Über Enterokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **67**, 51 (1913).
- SCHROEDER: Die Hundestaube. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 9. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- SEEGAL, HELLER und JABLONOWITZ: Incidence of hemolytic streptococci and pneumococci in the pharyngeal flora of normal rhesus monkeys. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34**, 812 (1936).
- SEELEMANN: Streptokokken vom Pyogenestyp als Erreger bösartiger Mastitiden des Rindes. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1930 I**, 353.
- Die Streptokokkeninfektionen des Euters insbesondere der gelbe Galt. Hannover: M. & H. Schaper 1932.
- Vorkommen und biologisches Verhalten von tier- und menschenpathogenen Streptokokken in der Milch. Zbl. Bakter. I Orig. **144** (Beih.), 174 (1939).
- Zur Frage der Identität der „Milchsäurestreptokokken“ und „Enterokokken“. Ihre Klärung durch die serologische Gruppendifferenzierung. Milchwirtsch. Forschn **20**, 279 (1940).
- Biologische Untersuchungen an von Pferden stammenden Streptokokken. Z. Vet.kde **1941**, 97.
- u. HADENFELDT: Zur Frage des Vorkommens menschenpathogener Streptokokken als Erreger von Mastitiden des Rindes und ihre Beziehungen zu bestimmten Erkrankungen des Menschen. Zbl. Bakter. I Orig. **118**, 331 (1930).
- — Streptokokken vom Epidemikustyp als Erreger einer Mastitis in Schleswig-Holstein. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **42**, 197 (1932).
- — Zur Frage der Identität des Strept. pyogenes (haemolyticus) mit dem Strept. epidemicus und seine Bedeutung für die Milchhygiene. Zbl. Bakter. I Orig. **126**, 231 (1932).
- — Über weitere Befunde von Strept. pyogenes (ROSENBAACH) in der Milch. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **44**, 25 (1933).
- — Kapselbildende und kapsellose pyogene Streptokokken als Ursache von Mastitiden des Rindes. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1933 I**, 533.
- u. NOTTBOHM: Untersuchungen über die Unterscheidung des Strept. lactis von den „Enterokokken“. Zbl. Bakter. I Orig. **146**, 142 (1940).
- SHERMAN: The streptococci. Bacter. Rev. **1**, 1 (1937).
- The enterococci and related streptococci. J. Bacter. **35**, 81 (1938).
- and HUSSONG: Fermentative variability among substrains of streptococcus cremoris and streptococcus lactis obtained from pure cultures. J. Dairy Sci. **20**, 101 (1937).
- MAUER and STARK: Streptococcus faecalis. J. Bacter. **33**, 275 (1937).
- and NIVEN: The hemolytic streptococci of milk. J. inf. Dis. **62**, 190 (1938).
- and STARK: The differentiation of streptococcus lactis from Str. faecalis. J. Dairy Sci. **17**, 525 (1934).
- STARK and MAUER: Streptococcus zymogenes. J. Bacter. **33**, 483 (1937).

- SHERMAN and WING: An unnoted hemolytic streptococci associated with milk products. *J. Dairy Sci.* **18**, 567 (1935).
- SMITH: The occurrence of streptococcus zymogenes in the intestines of animals. *J. Dairy Sci.* **22**, 201 (1939).
- NIVEN and SHERMAN: The serological identification of streptococcus zymogenes with the LANCEFIELD group D. *J. Bacter.* **35**, 425 (1938).
- and SHERMAN: The hemolytic streptococci of human feces. *J. inf. Dis.* **62**, 186 (1938).
- — Streptococcus acidominimus. *J. inf. Dis.* **65**, 301 (1939).
- STABLEFORTH: Studies on bovine mastitis. VII. The serological characters of mastitis streptococci. *J. comp. Path. a. Ther.* **45**, 185 (1932).
- Serological types of *Str. agalactiae* (Streptococcus Group B) in this and other countries. *J. of Path.* **45**, 263 (1937).
- STARK and SHERMAN: Concerning the habitat of streptococcus lactis. *J. Bacter.* **30**, 639 (1935).
- STECK: Über den Einfluß von großen Sulfanilamidgaben auf den Verlauf der Drüse des erwachsenen Pferdes. *Arch. Tierheilk.* **82**, 343 (1940).
- STEENBLOK: Streptococcus epidemicus DAVIS als Mastitiserreger in der Rheinprovinz. *Tierärztl. Rdsch.* **1932**, 561.
- STORCK: Umwandlung von Streptococcus lactis (lacticus, acidi lactici) in Streptococcus faecium (faecalis, Enterococcus). *Zbl. Bakter. II Orig.* **95**, 284 (1936).
- STUART-HARRIS: A study of hemolytic streptococcal fibrinolysis in chronic arthritis, rheumatic fever, scarlet fever. *Lancet* **1935 II**, 1456.
- SYLLA u. KAIRIES: Über die Bedeutung der Mischinfektion bei Lungentuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **93**, 49 (1939).
- TILLET: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci in relation to the source of strains and to cultural reactions. *J. Bacter.* **29**, 111 (1935).
- and GARNER: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J. of exper. Med.* **58**, 485 (1933).
- TORREY and MONTU: Comparative observations on streptococci from human gastro-intestinal and from bovine mastitis. *J. inf. Dis.* **58**, 105 (1936).
- VOSS: Die Milchsäurebakterienflora im Darminhalt des Rindes und ihre Beeinflussung durch Rübenblättermilchfütterung. *Milchwirtsch. Forschgn* **8**, 375 (1929).
- WEBSTER: Streptococcus faecalis in Madras waters. *Indian J. med. Res.* **22**, 489 (1935).
- WEIGMANN: Die Pilzkunde der Milch. Berlin: Paul Parey 1924.
- WIRTH: Zur Kenntnis der Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **99**, 266 (1926).
- Kaninchenseuchen. *Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH*, Bd. 6. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- WITEBSKY and NETER: Properties of different fibrinolysins produced by streptococci. *Proc. Soc. Biol. exper. a. Med.* **34**, 858 (1936).
- YAWGER and SHERMAN: Variants of streptococcus lactis which do not ferment lactose. *J. Dairy Sci.* **20**, 83 (1937).
- — Streptococcus cremoris. *J. Dairy Sci.* **20**, 205 (1937).
- ZINSSER and PARKER: Further studies on bacterial hypersusceptibility. *J. of exper. Med.* **37**, 275 (1923).
- ZWICK: Die Brustseuche des Pferdes (Pleuropneumonia contagiosa). *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 9. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- Die Blutfleckenkrankheit des Pferdes (Morbus maculosus equorum). *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 9. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- u. SEIFRIED: Infektiöse Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornasche Krankheit) der Pferde. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 9. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.

Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Ziffern weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Adersen 491, **543**.
Agranat, Dreosti, Ordmann 444.
de Aja, Sainz 423.
Akatsuka 250, **264**.
Alcock u. Finn 230.
Alexander 425.
— Forbes u. Hollomann 425, 452.
Alline, Durel, Halpan, Dubost 408.
Almquist 349, 360.
Anderson u. Dowdeswell 444.
Andrewes 496.
— u. Horder 496, 539, 542.
Andruzzi 149.
Anschütz u. Ziemann 19, 81.
Anwyl-Davies 421, **452**.
Aragão 27, 33, 34, 81.
Aretz, H. 426, 452.
Aristoteles 90, 91, 92, 93, 105.
Arthus 242.
— u. Brazil 242.
— u. Stawska **264**.
Asheshov I. N. **360**.
Astbury, W. T. 367, **391**.
Augustin 93, 94, 95.
Avery 480.
— u. Heidelberger 480, **543**.
Awakumoff 494, **543**.
Ayers 467, 470, 473, **543**.
— Johnson u. Mudge 541, **543**.
Aylward, Francis X 377, **391**.
- Babudieri 162, 174, 175, 178, 179, **220**, **221**.
— u. Bianchi 178, **221**.
Bach, D. 298, **360**.
Bachmann u. Zsigmondy 273.
Baermann 171, 182, 202, 205, **221**.
— Konvenar, van de Velde, Vervoort 172.
— u. Smits 172, **221**.
— u. Zuelzer 162, 172, 182, 200, **221**.
Ballif 10.
Bamberger 449.
Bång 467, 478, 496, **543**.
— u. Sach 499.
Banić u. Ljubetić 244, **264**.
- Barbellion 452, **452**.
— u. Garibaldi 421, **453**.
Barnet 408.
Barnewitz, H. J. 423, **453**.
Barney u. Mannig 421, **453**.
Barrel 406.
Bartell 313.
Barthel 466.
Bartlett, M. S. 116, **147**.
Barus 312, 315, 318, **360**.
Baschenin 173, 205, **221**.
Baserga 80, 81.
Bastianelli, Giuseppe 153.
— u. Bignami 2.
Basu, G. B. 81.
— u. Knowles 52.
Batchelor, Lees, Murell, Brain 428, **453**.
Bau Kien-Hun 210, **221**.
Bauer, H. 426, **453**.
Baumann 471, **543**.
Baumgartner 298, 360.
Baur, F. 136, 147.
Bayes, Th. 96, 97, **147**.
Bechhold 272, 276, 312, 315, 318, **360**.
— u. König 306.
— u. Schlesinger 319.
— u. Silbereisen **360**.
Behring, Emil v. 486, **543**.
— O. v. 369, 380, **391**.
Belcher 429, **453**.
Belfanti 231.
Beltramini, A. 421, **453**.
Benda 397.
Benedetti, de 518, **543**.
Bensley 448.
— u. Ross **453**.
Berg 228.
Bergheim u. Lott 400.
Bernard 244.
Bernhard, Karl 418, **453**.
Bernhardt 423, **453**.
Bernoulli, Jacob 100, 129.
Berry 296, 299, 314, 317, **360**.
— u. Wight 305.
Bessemanns 206, 207, **221**.
— u. Nelis 213, **221**.
— Wittebolle, Devuest 206, **221**.
Bettmann u. Spier 404, **453**.
Beujean 231.
- Beyeringk 272, **360**.
— u. Iwanowsky 272.
Bianchi, C. 81.
— u. Babudieri 179.
— u. Brug 78.
Bieling 357, 358, **360**.
Bier, A. 91, **264**.
— O. 370, 391.
— u. Planet 371, **391**.
Bigelow u. Bartell 276, **360**.
Bignami u. Bastianelli 2.
Binger u. Wolbach 181.
Bingold, K. 437, 439, **453**.
Birch-Hirschfeld u. Frank 405.
Bischoff 438, **543**.
Bitter 272, **360**.
Bjerrum u. Manegold 322, **360**.
Blancanus 94.
Blanchard u. Lefron 201, **221**.
Bliss 482, **543**.
Block, S. 423, **453**.
Bloom u. Huff 13.
Blumenberg 217, **221**.
Bobory, Béla 429, **453**.
Bock-Rösslingen 182.
Boda, Ferenc 441, **453**.
Bogaev, Litt, Davis 421, **453**.
Bognasco 231.
Bohlander u. Schüffner 179.
Boisvert 485, **544**.
Boltzmann, L. 99.
Bomze, Fuerstner, Falls 421, **453**.
Bongert 491, 492, 493, 494, 527, **544**.
— Kitt, Luhrs 524.
Boquet 231.
Borchert 499, **544**.
Borg-Petersen 162, 173, 178, 181, 196, 205, 211, **221**.
Bortkiewicz, v. 147.
— L. u. H. Bruns 131, **147**.
Bouche 231.
Bougie 436.
Boulenger 227, 228, 230.
Bovet 452.
— u. Brumpt 71, 72, 74, 81.
— Fournneau, Buttle, Trepouél, Nitti 401.
— u. Nitti 398.
Bowie, Anderson, Dawson, McKay 429, **453**.

- Boyd-Cooper, Fickling, Pincus
— u. Kitchen 8, 50, 81.
409.
— u. Matthews 10, 81.
— u. Stratman-Thomas 8, 9,
81.
Boyland, E. u. D. McClean
375, **391**.
Braun 306.
Brazil 231, 235, 242, 243, **263**.
Breindl u. Jirovec 52, 81.
Breitbarth, F. u. Haberwohl
221.
Brill 177, **221**.
Bronfenbrenner u. Muckenfuss
336, **360**.
Brown, A. **360**, 488, 516, **544**.
Brug, S. L. 19, 81.
Brumpt 14, 16, 25, 37, 62, 71,
72, 74, 76, 81.
— u. Bovet 71, 72, 74, 81.
Bruns 147.
— H. u. v. Bortkiewicz 131.
— Wilhelm 429, **453**.
Brussin, A. M. **221**.
Buonomini, G. 81.
Burnet, F. M. 370, **391**.
Buttle, Gray u. Stevenson
436, 440, **453**.
— Trepouél, Nitti, Bovet,
Fourneau 401.
- Calmette 226, 238, 245, 246,
251, **263**.
Camerer, J. W. 440, 441, 442,
453.
Cantor 314, **360**.
Caporale 368, **391**.
Capps 486.
Carini u. Maciel 27, 81.
Carlifanti 181, 215, **221**.
Casini 18, 19, 81.
Castellani, Aldo 149, 179, **391**.
Celli u. Sanfelice 2.
Cerný u. Jirovec 52.
Cesari 231.
— u. Boquet 239, 240, 242,
248, 252, 260, **264**.
Chaffee, E. 382.
Chain u. Duthie 382, 384, 386,
387, 390, **391**.
Chamberland 271, 272, 286,
360.
Chapman 531, **544**.
Charpy u. Bizot 429, **453**.
Chelaresco 10.
Chiko 485.
Chopra u. Roy 304, 360.
Chortis 67, 69, 70, 81.
Chrestensen, J. F. 371, 374,
391.
Christiansen, W. 111, 298, **360**.
Ciuca 9, 10, 81.
— M., L. Ballif, M. Chelaresco,
M. Ssanos u. L. Glaser 81.
Clarke, Beamish 421, **453**.
Clauberg, K. W. 355, **360**.
Claude, A. 374, 375, 384, 385,
388, 389, **391**, **392**.
— u. Duran-Reynals, F. 371,
376, 377, **392**.
Clausewitz, K. v. 97, 98.
Clopper, C. J. u. E. S. Pear-
son 116, 147.
Coca **264**.
Cochet-Balmey 429, **453**.
Coggeshall u. Warren 9, 10.
Cokkinis, McElligolt 421, **453**.
Colas, M. J. 429, **453**.
Colebrook 448, 495, **544**.
— Maxted, Jones 495, 501,
544.
— u. Purdie **453**.
Coles, A. **221**.
Collier, Mochtar u. Esseveld
178.
MacCollum 497, 531.
— u. Hastings 497.
Colston u. Dees 420.
Corradetti 4, 22, 38, 40, 43,
51, 52, 56, 60, 61, 63, 72,
76, 77, 81, 82, 86.
— u. Verney 82.
Corteggioni 231.
Corti, Rossi u. Dastuque 300,
360.
Cosentino 367, **392**.
Costa Cruz u. Azevedo Penna
264.
Coumel 429, **453**.
— Perrin, Couleme u. Piquet
429, **453**.
Couvry u. Dujarrie de la Ri-
vière 172, **221**.
Cream, T. J. 421, **454**.
Cristan **221**.
O'Crowley, J. u. Sutton 421,
425, **454**.
Cuilleret 433, **454**.
Czarnetzki 480.
- Damm 360**.
Dante 94.
Darvin, Ch. 98, **147**.
— Ch. u. L. Boltzmann 89.
Dastuque, Corti u. Rossi 300,
360.
Daudin 227, 228, 230.
Davaine 269, 270.
Davis 486, 495, 520.
— u. Capps 486, **544**.
— u. Guzdar, 495, 501, 528,
544.
— u. Rogers **544**.
— u. Tarr 499.
Dawson 382, **392**.
Decourt, Ph., J. Belfort u.
J. Schneider 82.
Decoux, J. 421, **454**.
Dees u. Colston 420, 421, **454**.
Delezenne 231.
- Demeter 471, 498, 499, **544**.
— u. Stork 498.
Demidowa 61, 62.
Demokrit 92, 97.
Despois, Geilliot, Mayer,
Goissedet 399.
Deventer, van u. Reich 518,
544.
Devuest, Bessemanns, Witte-
bolle 206, **221**.
Diedrich u. Dohrn 400.
Diehl 143.
Diernhofer 489, 495, 507, 509
513, 528, **544**.
Dietrich 160, 166, **221**.
— Schmidtman, Schulte,
Gerhardt u. Rubner 163.
Dinger 178.
— I. E. u. F. Verschaffelt 221.
— u. Wiersma-Verschaffel
177, 205.
Doczy, G. 429, **454**.
Döllken 404, **454**.
Dohmen 169, 216, **221**.
Dohrn u. Diedrich 400, **454**.
Dollo 228.
Domagk 398, 420, 436, 439,
440, 442, 443, **454**, 504.
— u. Hegler **454**, **544**.
Domarus 438, 442, **454**.
Dorssen, van 526, 527, **544**.
Doukan, Gilbert 434, **454**.
Dracoulidés, N. N. 429, **454**.
Drbohlay 174, 178, 196.
Dressel u. Kothe 398, **454**.
Dubos, R. u. Smyth 382.
Dubost, Alline, Durel, Halpan
408.
Dult 429.
Duméril 244.
— u. Bibron 228, 229.
Dungern, v. u. Coca 262.
Duran 231.
— -Reynals, F. 365, 366, 367,
368, 369, 370, 371, 372,
373, 374, 375, 380, 381,
388, **392**.
— — u. A. Claude **392**.
— — u. Hoffmann 388.
— — u. F. W. Stewart 374,
392.
— — u. Pi. J. Suñer 368,
392.
Durel 410, 417, 429, 434, **454**.
— P. 421, **454**.
— P., Palazzoli M. Nitti **454**.
— Halpan, Dubost, Alline
408, **454**.
— u. Tant 420.
Dusch, Th. v. u. H. Schröder
268.
- Eaton 448.
Edwards 485, 487, 488, 489,
490, 491, 495, 528, **544**.
— Kircher jr., Thompson **454**.

- Eggers 497, 544.
 Ehler 182, 221.
 Ehrlich 397.
 Eisenberg 398, 454.
 Elford, W. J. 275, 306, 307, 324, 360.
 — u. Ferry 323, 360.
 — P. Grabar u. J. D. Ferry.
 Enderlein 360.
 Engelhardt 361, 452.
 — Birkenmaier 452, 454.
 — u. Hüllstrung 452.
 Epikur 92.
 Epstein, Newnam 451.
 — u. Tarassoff 161, 173, 177, 205.
 Erbe, F. 361.
 Ernst 487.
 Escherich 472, 499, 544.
 Esmarch, E. v. 338, 361.
 Esseveld, Collier u. Mochtar 178.
 Essex 231, 264.
 EBMeyer 43, 44, 82.
 Esten 466.
 Evans 485, 495, 544.
 — u. Gaisford 444, 454.
 — u. Madinaveitia 381, 392.
 — u. Philipps 400.
 — u. Verder 485, 486, 489, 495, 544.
- Falk 421, 454.
 Faust 233, 263.
 Favilli, G. 374, 375, 376, 383, 385, 386, 387, 388, 390, 391, 392.
 — u. Hobson u. McClean 374, 376, 389, 392, 393.
 Favre, M. u. Chaniel 421, 454.
 Fayrer 244.
 Feldberg 231.
 Feldt 444.
 Felke, H. 418, 420, 424, 454.
 — Grütz, Schreus 420.
 Fellner 448.
 Fellowes u. Hudson 371, 393.
 Fermat, P. 96.
 — Pascal 145.
 Fernet, Durel, Pellerat 421, 455.
 — Ratner, Allinne 429, 455.
 Ferrabouc, Henrion, Gouléne 421, 455.
 Ferrari, A. V. 427, 455.
 Ferreira 52, 82.
 Fetcher 147.
 Fickling, Pincus, Boyd-Cooper 409, 455.
 Fiére, M. A. 429, 455.
 Filippini 80, 82.
 Firlé 206.
 Fischer, H. 423, 455.
 Fisher, R. A. 113, 147, 227.
 Flemming 166.
- Flexner u. Noguchi 241.
 Flint, A. u. A. Meyer 543.
 Folke, Bång 466.
 Folpmers J. A. 361.
 Fontana 244.
 Fontès 349, 361.
 Fosbinder u. Walter 400, 455.
 Fourneau, Buttle, Tréouél, Nitti, Bovet 401, 455.
 — Tréouél, Nitti, Bovet 455.
 Franke u. Birch-Hirschfeld 405, 455.
 Frau u. Trefouél 398.
 Freudenreich 466.
 Friedheim 366, 393.
 Frisk, A. R. 411, 455.
 Frobisher 337, 361.
 — Nixolis, Klieneberger 355.
 Fröhlich 440, 455.
 Frola, G. 361.
 Fromme u. Uhlenhuth 161.
 Frosch u. Löffler 272.
 Fuhs u. Volavsek 423, 455.
 Fuller 481, 544.
 Fry 487.
- Gaetani, de G. F. 393.
 Gaethgens 213, 214, 221.
 Gaisford 444.
 Galen 91.
 Galilei, Galileo 105.
 Galloway u. Elford 335.
 Ganguly 231.
 Garman 229.
 Garvin 452, 455.
 Gaté u. Cuilleret 422, 455.
 — — Bondet 422, 455.
 — — Pellerat u. Peissel 429, 430, 455.
 Gauss, 423, 424, 455.
 — C. Fr. 109, 113, 137, 144.
 Gautrelet 231.
 Gavrilov; Bobkoff u. Mme S. Laurencin 23, 82.
 Geffken u. Prausnitz 296, 361.
 Geilliot, Mayer, Goissedet, Despois 399.
 Gelmo 399, 455.
 Genner 423, 455.
 Gennerich, W., K. Gennerich 424, 455.
 Geppert u. Koller 106, 110, 112, 113, 147.
 Gerhard u. Rubner 160, 221.
 Gerlach 494, 544.
 Ghosh, B. N. u. Bhatlacharya 264.
 Giemsa 177, 204.
 Giovannola 4, 32, 56, 82.
 — u. Raffaele 29.
 Girard 228.
 — Ardono u. Jaubert 430, 455.
 — Bovet, Gallix 422.
 — Durel, Gallix 455.
 — Vaisman, Levaditi 401.
- Gispén u. Schüffner 178, 181, 206, 221.
 Glässer 494, 544.
 Glage 494, 544.
 Glaser 222.
 Glenly, A. T., Llewellyn-Jones u. J. M. Mason 393.
 Globig 160, 164, 166, 221.
 Gmelin 491, 544.
 — u. Magnusson 491.
 Goffredi, L. 422, 455.
 Goissedet, Despois, Geilliot, Mayer 399, 455.
 Golgi 78, 82.
 — u. Grassi 5, 8.
 — u. Monti 2.
 González u. Munnzuri 424, 455.
 Goodner 371, 372, 393.
 Gotschlich 499.
 — u. Morgenroth 499.
 Gorini 498, 544.
 Goyert, Kl. 424, 455.
 Grabar 269, 306, 310, 361.
 Graham, Warner, Dauphinee, Dickson 444.
 Grandori 545.
 Grasset 252, 253, 264.
 — u. Zontendyk 248, 264.
 Grassi 2, 5, 52, 82.
 — u. Golgi 5, 6.
 Gratia, A. u. R. Linz 375, 393.
 Gray 227, 228.
 McGregor-Robertson 422, 430, 455.
 Greulich, G. 404, 452, 456.
 Grimm 492.
 Grollet, L. 430, 456.
 Gross, Cooper, Levis 451, 456.
 Grothenfeld 499.
 Grütz, O. 420, 424, 456.
 — Schrens, Felke 420.
 Gsell, O. 411, 451, 456.
 — u. Miescher 432.
 Günther, Joh. 228, 427, 456.
 Guillaud-Vallée u. Bougouin 422, 456.
 Gundel 466, 472, 473, 474, 475, 477, 497, 499, 555.
 — Eggers, Koch 497.
 — u. Wüstenberg 503, 555.
 — — Heine 503, 545.
 Gunnison u. Marschall 334, 361.
 Guyon 244.
 Guzdar 495.
- Haag, F. E. 302, 361.
 Hämel u. Link 426, 456.
 Hager 456.
 — Schittenhelm, Fröhlich 440.
 Halberstadt 288, 318, 361.
 Haldane, J. B. S. 113, 147.
 — u. Bedichek 147.

- Halpan, Dubost, Alline,
Duree 408.
Halpern 231.
Hamilton, Fairley 222.
O'Hanlon 422, 456.
Hanshell, H. M. 422, 456.
Hanut 231.
Hare 482, 485, 487, 495, 502,
536, 545.
— u. Fry 487, 501.
— u. Hare u. Maxted 485.
— u. Maxted 501, 545.
— Sherman 535.
Harkness 456.
Harms 491.
Hartmann 400, 456.
— Perley, Barnet, Zierz 450.
Hartness 452.
Hartoch, O. 126.
— u. Prigge 126.
Hartung, Joh. 424, 456.
— u. H. Braun 427, 456.
Hastings 497.
— u. MacCollum 497.
Hau, A. K. 456.
Hauduroy 361.
— Enderlein, Löhnis, Sanders
350.
— Löhnis, Kendall 349.
Haupt 490, 498, 527, 545.
Hauschildt 450, 456.
Heckel 452.
— u. Rossi 456.
Hegemann, G. 380, 393, 545.
Hegler 217, 443, 444, 445, 456.
Hegner 39, 40.
— u. Eskridge 71, 82.
— u. Wolfson 15, 23, 24, 25,
26, 29, 40, 41, 42, 58, 66,
82, 84.
Heidelberger 480.
Heim 275, 302, 499, 545.
— u. Hesse 273.
— u. Schlirf 545.
Heine 539.
Heisenberg, W. 99.
Helmert 126.
— Kicksch, Prigge u. Wagner-
Jauregg 126.
Helmholtz, H. v. 99, 268, 269,
361.
Henneberg 467, 468, 469, 470,
472, 474, 475, 477, 486,
530, 531, 538, 542, 545.
— Orla-Jensen, Winther 467.
Henningsen 487, 545.
— u. Ernst 487, 545.
Hennyey 341, 361.
— u. Perini 341.
Henry 9, 82.
d'Hérelle 272, 286, 361.
Hergesell 507, 545.
Herman 26, 82.
Hernandez 424, 456.
Herrel, W. E. 442, 456.
Herrmann 182, 326, 361.
Hershey 356, 361.
Hesse u. Heim 273, 302.
Hessmann 222.
Hestermann 412, 432, 456.
Hetteche 335, 361.
Heubner 449, 450, 456.
Hewitt 15, 66, 82, 227.
Highman jr. 404, 456.
Hitchcock 482, 545.
— Lancefield, Plummer,
Plastridge, Long, Bliss,
Hare 482.
Hoare 27.
Hobby, G. L. u. M. H. Dawson
382.
— — K. Meyer u. E. Chaffee
393.
Hobson 376, 393.
— u. McClean 376.
Hodge u. Sherman 545.
Höppler 278.
Hoering 200.
Hörlein 398, 456.
Hoesslin, v. 198.
Hoffman 369, 393.
— u. Duran-Reynals 366, 369,
371, 393.
— D. C., E. Parker, T. T.
Walker 375, 393.
— P. 167, 191, 222, 298, 361.
— u. Rimpau 166.
Hofstädter 331, 361.
Hohmann 422, 456.
Hohn 361.
— Folpmers u. Knöll 284.
Hokes 305.
Hoki, Kaneko, Inada, Ido, 201.
Holth 525.
Hoppe, Th. 441, 456.
Horder 496.
— u. Andrewes 496.
Horvath, K. 433, 456.
Houssay 231.
Howitt, B. W. 369, 393.
Hsing, D. D. u. E. Meier 115.
Hucker 488, 499, 545.
Hübner u. Reiter 161, 222.
Hübschmann, K. 434, 456,
457.
Hüllstrung, H. 405, 457.
— Nordmeyer, Schrens 404.
Huff 13, 82.
— u. Bloom 13, 19, 35, 42, 82.
Hustin 231.
Idelberger, K. 115, 126, 127,
128, 136, 147.
Ido, Y., R. Hocki, H. Ito,
H. Wani 222.
—, Hoki, Kaneko, Inada 201.
— u. Inada 161.
— Ito u. Wani 161, 172, 179,
204, 222.
Inada u. Ido 161.
— — Hoki, Kaneko 201, 222.
Inouyé, Z. 368, 393.
McIntosh u. Whitby 457.
Ipsen, J. 264.
Isanos u. Glaser 10.
Isolani, Isidor 96, 145.
Isigkeit 147.
Istrati, G., Kicksch, L. u.
R. Prigge 125, 147.
Iwanowsky 272.
— u. Beyeringk 272.
— — Löffler u. Frosch 347.
Izac 430, 457.
Izquierdo, J. 424, 457.
Jacob, Fr. 424, 457.
Jacono, Iginio 149.
Jäger, Georg 427, 457.
Jahnel, F. 222.
Jakobi 9, 38, 65, 82, 86.
Jambon u. Lacassagne 430,
457.
— — Bouget 424, 457.
James 4, 7, 19, 38, 57, 65,
66, 74, 82, 86.
— u. Raffaele 67, 68.
— u. Schulemann 56.
— u. Tate 14, 32, 37, 33,
42, 71, 74, 76, 82.
Jan 228.
Jander u. Zakowski 308, 361.
Jaubert u. Motz 457.
Jensen 468.
Jerace 80, 82.
Jírovec u. Breinde 52.
— u. Cerný 52, 82.
Jobst, P. 422, 457.
Joerdens 162, 163, 222.
Jördens u. Lobmeyer 217.
Joff, L. 422, 457.
John, Ratish, Scuti 404.
Johne 492.
Johnsen 231.
Johnson u. Mudge 470.
Johnston 361.
Jones 495, 501.
Jonston 306.
Jorpes, E., H. Holmgren,
O. Wilander 393.
Joubert 271.
— u. Pasteur 271.
Jung, Fritz 448, 450, 457.
Junior 80, 82.
Just, Günther 147.
Kabat, E. A. 393.
Kärber 126, 147.
Kairies 486.
Kaneko, Inada, Ido, Hoki 201.
Kant, I. 91, 103.
Kapsenberg 279, 284, 361.
Karakasevic 179, 181, 205,
222.
Karbe, P. 405, 406, 407, 408,
475.

- Karplus 324.
 Kathe, J. 159, **222**.
 — Marmann u. Rimpau 162.
 — Matthes, Willimsky **222**.
 — Rimpan u. Schossberger 160.
 — Tarassoff, Epstein 173.
 — Wolf, Hoffmann u. Schulz 162.
 Kaufmann 214, **222**, 226, 246.
 Kawamura u. Tsuchiya 408.
 Kayser 404, 410, 457.
 Kaziwara 424, 457.
 Keitel u. Demeter 471.
 Kellaway 231, **264**.
 — u. Williams 252, **264**.
 Kendall 335, **361**.
 — Heidelberger u. Dawson 382, **393**.
 Kepler, Joh. 93, 95.
 Kermack u. McKendrick **147**.
 Kernkamp 494.
 Keserü, I. 424, **457**.
 Kicksch 126.
 — L., R. Prigge u. G. Istrati 125.
 Kikuth, Walter 1, 8, 9, 10, 14, 24, 27, 33, 62, 82.
 — u. Giovannola 83.
 — u. Mudrow 9, 10, 20, 21, 24, 25, 33, 34, 35, 37, 42, 45, 66, 74, 76, 79.
 Kimbrough 422, **457**.
 Kimmig, J. 396, **457**.
 — u. Korth 433.
 King u. Mühlens 55.
 Kinsella 503.
 Kirchner 424, **457**.
 — Walter **457**.
 Kisskalt 192.
 Kissmeyer, A. 422, **457**.
 Kitamura u. Hara 161, **222**.
 Kitayama, Koshina, Shiozawa 179.
 Kitt 525, 526, **545**.
 Klarenbeek **222**.
 Klarer u. Mietzsch 398.
 Klavehn 414, **457**.
 Klebs 269, 270, **361**.
 Klieneberger **362**.
 Klimmer u. Haupt 467, 468, 470, 509, 513, 516, **545**.
 — u. Schönberg 514, **545**.
 Klitzner, H. 427, **457**.
 Klobusitzky, D. v. 226, 231, 234, 240, 243, 258, **264**.
 — u. König 234, 240, 247, 252, 258, 260, 261, **264**.
 Knöll, H. 266, 283, 301, **362**.
 Knorr **362**.
 Knothe 186, **222**.
 — u. Moese 186, 187, **222**.
 Knowles u. Basu 52, 55, **83**.
 Koch **362**, 497, 511, **545**.
 — Robert 198.
 Kodama 485, **545**.
 Kodoma, Ozaki, Nishyama, Chiko **545**.
 Köhler 170.
 König 231, 234, 240.
 Koerbel, v. 149.
 Kogoj u. Bosujakovic 424, **457**.
 Kohlschütter 72.
 Kolibay 161.
 — u. Steinberg 161.
 Kolle, Kraus, Uhlenhuth 171.
 Koller, S. 113, 117, 118, 137, 140, **147**.
 — u. Geppert 106.
 Kornfeld 160.
 Korth, B. 424, 427, **457**.
 Korthoff 168, 176, 202, **222**.
 Koshina, Shiozawa, Kitayama 179, **223**.
 Kothe u. Dressel 398.
 Kouvenaar **223**.
 Krage 494.
 — u. Weissgerber 494.
 Kramer 291, 334, 335, **362**.
 Kraus 242, 245, **263**.
 Kraut, Frey u. Werle 371, **393**.
 Krefft 227, 228.
 Kreipe 467, **545**.
 Kristjansen, Aage 422, 430, **457**.
 Kritschewsky, Lebedewa 179, **223**.
 — Tscherikower 210, **223**.
 Kruse 475, 499, **545**.
 Kubel-Tiemann 512.
 Kühnau, Wolfram 402, 405, 406, **457**.
 — W. W. 457, **458**.
 Kupfer 43.
 Kvein 424, 430, **458**.
 Kyes 231.
 — u. Sachs 262.
 Kyser 426, **458**.
 Lacépède 227, 229.
 Lackman 480.
 Laidlaw **362**.
 Laignel-Lavastine 231.
 Lancefield, R. 480, 481, 482, 485, 486, 488, 490, 491, 495, 496, 500, 503, 504, 521, **545**, **546**.
 — u. Hare 485, 488, 497, 501, **546**.
 — — u. Plummer 488.
 Laplace 97, 100, 103, 145, **147**.
 Lataste 227, 228.
 Laudon 400.
 Laudron, J. u. B. Sjögren **458**.
 Laugh **362**.
 Laumann, M. 424, **458**.
 Launoy 231.
 Laurentius 227, 228, 230.
 Laveran 2.
 Lazarević u. Banić 254, **264**.
 Lebedewa, Kritschewsky 179, 210.
 Lebeuf, M. F. 430, **458**.
 Ledepht 231.
 Ledingham u. Barratt **366**, **393**.
 Lega **83**.
 Lehmann-Neumann 472, 473, 474, **546**.
 Leibniz 100.
 Leichmann 466, 499.
 Leipold 493, **546**.
 Lepinay, M. E. 430, **458**.
 Leroy, J. 430, 433, **458**.
 Lesson 227.
 Letterer **393**.
 — u. Favilli 388.
 Levaditi 176, 420, 452.
 — Girard, Vaisman 401, **458**.
 — u. Vaisman 436, **458**.
 Liebig 268.
 Lilienthal, W. 424, **458**.
 Lingsheim, von 466, **546**.
 Linné 229.
 Linon 287, **362**.
 Little 488, **546**.
 Lloyd, Evskine, Johnson 428, 431, **458**.
 Lobmeyer 216, **223**.
 Lode 147.
 Lodenkämper 310, 313, 357, 358, 359, **362**.
 — u. Kallinich **362**.
 Löffler 442.
 — Heggin u. Maier 444.
 — u. Frosch 272, **362**.
 Löhe 424, **458**.
 — u. Schubert 420.
 — u. Wawersig 426, **458**.
 Löhnis **362**, 499, **546**.
 Lohmeyer 162, 169.
 Lohmüller 162, 163, 168, **223**.
 Lohr 492.
 Loke, Main u. Mellon 458.
 Long 482, **546**.
 — Bliss, Walcott 501, **546**.
 — u. Bliss 436, **458**, 501, **546**.
 Loos, H. O. 424, 427, **458**.
 Lott u. Bergheim 400, **458**.
 Lucena u. de Sanctis 422, **458**.
 Lucké, Hartline u. McCutcheon 376, **393**.
 Lucrezi u. Tarsitano 78.
 Lührs 490, **546**.
 Lütje 491, 493, 494, **546**.
 Lurie 369, **393**.
 — u. Zappasodi 367, 369, **393**.
 Macht 237, **265**.
 Maciel u. Carini 27.
 MacLean u. McLeod 444, **458**.
 MacLeod 473, **546**.
 Maderna, C. 458.
 — Jaubert, Mutz 452.
 Madinaveitia, Juan 373, 381, 385, **393**.

- Madinaveitia, J. u. T. H. Zui-
bell 386, **394**.
Maestlin 97.
Magnusson 491, **546**.
— u. Gmelin 491.
Main, Shinn, Mellon 446, **458**.
Majer, A. 422, **458**.
Mallner 494, **546**.
Manegold 323.
— Komagata u. Albrecht 325,
362.
— u. Solf **362**.
Mangili 244.
Manilius 93.
Mannozi-Torini 386, **394**.
Manwaring 231.
Manwell 24, 25, 26, 27, 28, 34,
61, **83**.
— u. Goldstein 15, 16, 24,
32, 33, 38, 40, 41, 42, 58,
62, 65, 67, 69, 75, 76, **83**.
— u. Voter 24, **83**.
Marmann **223**.
— Rimpau u. Kathe 162.
Marquardt, H. F. 405, **458**.
— u. Reimers 405.
Marshall 402, 404, 448, **458**.
— u. Walzl **458**.
Mastronardi 231.
Matthes 170.
Matthews u. Boyd 10.
Mauer u. Stark 530.
Manine, Cristeu u. Plazy 172,
223.
Maxted 495.
Mayer 458.
— Goissedet, Despois, Geilliot
399.
— Schäfer, Rosenthal 446.
McClellan 366, 367, 369, 371,
372, 373, 376, 377, 381,
389, **394**.
— D. u. C. Hale 386, 387, **394**.
— u. Morgan 370, 377, **394**.
— — u. Fervilli 370, **394**.
McDowell, W. Hammon 369,
394.
Meakins u. Hanson 444.
Meerwarth, R. 115, **147**.
Mehner 326, **362**.
Meier, Bruno 458.
— E. u. D. D. Hsing 115, **147**.
— R. 431, **458**.
— O. Alemann, E. Merz 437,
444, **458**.
Meillon de 52, **84**.
Melanchthon, Phil. 95.
Mello, F. de 28, **83**.
Mellon, Gross u. Cooper 436,
458.
Mendel, Gr. 99, 105, 109, 110,
147.
Menkin, M. F. **394**.
— V. 366, **394**.
Merck, E. 458.
Mergelsberg 425, **458**.
Merremius 230.
Messerlin u. Sicault 80.
Metzner 206.
Meyer 477, 499, **546**.
— K. 382, 383, 384, 385, **394**.
— u. E. Chaffee 382, 383, 388,
394.
— — u. Dawson **394**.
— R. Dubos u. Smyth 383,
394.
— u. E. Gallardo **394**.
— Hobby, Chaffee u. Dawson
382, 385, **394**.
— u. J. W. Palmer 387, 390,
391, **394**.
— u. Schönfeld 475, 477, **546**.
— E. Smyth u. M. H. Dawson
382, 383, **394**.
Meyeringh 309, **362**.
Michaelis 512.
Micheel, Dietrich u. Bischoff
265.
— u. Jung 233, 234, **265**.
— u. Slotta 235.
Michon u. Mallah 431, **459**.
Miescher, G. 411, 431, 432,
459.
Mießner 491, 494, **546**.
— Schoop u. Harms 491, **546**.
Mietzsch u. Klarer 398, 399,
458.
Milian, Mausur u. Smilovici
434, **458**.
Milne 299, **362**.
Minett 528, **546**.
— u. Stableforth 501, **546**.
Mino 163, 174, 175, 178, 194,
195, **223**.
— u. Babudieri 174, 178.
— Varvello 200.
Mises, von 147.
Missiroli 4, 8, 9, 51, 52, 53, 54,
55, 56, 78, **84**.
— u. Corradetti 78.
— u. Mosna 52, **84**.
Mochtar, Esseveld u. Collier
178.
Moeschlin 450, **459**.
Moese u. Knothe 186.
Monti u. Golgi 2.
Montu 497.
— u. Torrey 497.
Morgan, W. T. J. u. D.
McClellan 377, 382, **394**.
Morgenroth 499.
— u. Gotschlich 499.
— u. Kaya 262.
Morton u. Czarnetzky 298,
299, **362**.
Mosna 58.
— u. Missiroli 52.
Mudd 480, **547**.
— Czarnetzki, Lackman,
Pettit 480, **547**.
Mudrow, L. 1, 9, 10, 35, 38,
39, 65, **84**.
Mudrow, L. u. Kikuth 9.
Mühlens u. King 55.
Mueller 480, **547**.
— Waymann, Zinsser 480,
547.
Müller, Friedrich 160, 162, 163,
164, 168, 183, 188, 194, **223**.
— Hilde 425, **459**.
Mulder, J. 408, **459**.
— van der Zoo, Snijman 408,
459.
Munter, H. **362**.
Murgia, A. 301, **362**.
Nagell, H. 427, **459**.
— u. Langhans 367, **395**.
Nair, V. G. 422, **459**.
Nanukayami 224.
Negrete 231.
Nelis u. Bessemanns 213.
Netter u. Salanier 172, **223**.
Neubauer 449.
Neufeld 480, **547**.
— u. Schnitzer 480, **547**.
Neumann 161, 188, 204, **223**.
— u. Altmeyer 426, **459**.
Newman u. Sharlit 459.
Newton u. Euler 98.
Nicolas u. Rousset 422, **459**.
Niolis 355.
Nishyama 485.
Nissle 466, **547**.
Nitti 452.
— Bovet, Fourneau, Buttle,
Trepouél 401.
— — u. Hamon 398, 401, **459**.
Noc 231.
Nocard u. Mollereau 521.
— u. Roux 347, **362**.
Nöller 26, 28, 84, 495, **547**.
Noguchi 162, 205, 213, **223**,
231.
Nordenskjöld 422, **459**.
Nordmeyer, Schreus, Hüll-
strung 404.
Nordtmeyer 271, 272, 289, 291,
362.
Norton, H. W. 113, **147**.
Nottbohm 482, 488, 490, 495,
496, 500, 502, 503, 518,
539, **547**.
Olds, G. 149.
Omorokow u. Sachs 262.
Oppermann 494, **547**.
Orld-Jensen 467, 469, 470,
472, 474, 476, 496, 537,
542, **547**.
Orr, Harold 422, **459**.
Ostertag v. 492, 494, **547**.
Otte 547.
Ottenberg 448, **454**.
Otto 254, **265**.
— u. Munter 357, **362**.
Ozaki 485.

- Palazzoli u. Bovet 434, 459.
 — u. Levinson 431, 459.
 — u. F. Nitti 459.
 Palisol de Beauvois 229.
 Panisset 494.
 — u. Verge 494.
 Papageorgin 223.
 Paracelsus 398.
 Parsons, R. J. u. Ph. D.
 McMaster 389, 395.
 Pasteur 271, 466.
 — u. Joubert 271, 362.
 Paton u. Eaton 448, 459.
 Pautrier u. Laugier 422, 434,
 459.
 Pawlowski 263.
 Pease 362.
 Peger, Heinz 425, 459.
 Pellerat, J. 434, 459.
 Pels-Leusden 486, 547.
 Pepen, F. 265.
 Pepper, Flippin, Schwartz,
 Lockwood 444.
 Perachia, Luigi 431, 459.
 Peragallo, J. 275, 302, 362.
 Perini, P. E. 341, 362.
 — u. Hennyey 341.
 Perkins 397.
 Pestana 231.
 Peters 228.
 Pettenkofer 198.
 Pettit 172, 223, 480.
 — u. Cristau 172.
 Pfister, W. 425, 459.
 Philipps u. Evans 400.
 Physalix 228, 231, 245, 263.
 Pickard 303, 340.
 Pijoan 368, 371, 395.
 Pincus, Boyd-Cooper, Fickling
 409.
 Pinneberger 506.
 Pinner 355, 363.
 Pisa 325, 363.
 Planck, M. 99.
 Planet 370.
 Plastring 482, 547.
 — u. Hartsell 501, 522, 547.
 Plummer 482, 485, 488, 491,
 547.
 Poisson, S. D. 97, 147.
 Polano 431, 460.
 Poll, H. 116, 147.
 Polony 425.
 Poppe 523, 547.
 Posner, Nobel u. Gutrie 448,
 460.
 Pratt 231.
 Prausnitz, C. 274.
 — P. H. 273, 313, 363.
 — Lubinsky 175, 223.
 Prausnitz u. Lubinski u.
 Kathe 162.
 Prebble, E. E. 431, 460.
 Prigge, R. 116, 124, 125, 126,
 147, 149.
 — u. Hartoch 126, 148.
 Prigge, R., G. Istrati u. L.
 Kicksch 125.
 — u. Schäfer 148.
 Pristley 231.
 Proehoemann 212, 223.
 Püschel, J. 363.
 Pulver 441, 460.
 Puntoni, V. 355, 363.
 Putkonen 425, 460.

 Quetelet, A. 97.

 Radizi 372, 395.
 Radó, Béla 425, 460.
 Raffaele 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14,
 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21,
 25, 26, 27, 28, 34, 35, 36,
 39, 40, 41, 43, 44, 51, 55,
 56, 57, 58, 61, 62, 63, 66,
 68, 72, 74, 76, 78, 79, 84.
 — u. Giovannola 29.
 — u. Verney 54.
 Randall, Krusen, Bannick 422,
 460.
 Rangel 231.
 Rath 148.
 Reichenbach, H. 118, 148.
 Reichenow 15, 19, 40, 50, 55,
 62, 78, 84.
 Reimers 405, 460.
 — u. Marquardt 405.
 Reinhardt 494, 495, 547.
 — u. Bongert 494.
 — u. Otte 495.
 Reiter u. Hübner 161.
 Rey u. Vich 80.
 Reyn, Arne 431, 460.
 Reynals 231.
 Rieckenberg 210, 223.
 Riehm 444.
 Rimpington 449, 460.
 Rimpau 161, 162, 166, 169,
 174, 176, 177, 178, 181,
 183, 184, 194, 198, 202,
 205, 211, 217, 220, 223.
 — u. Hoffmann 166.
 — Kathe u. Marmann 162.
 — Lohmüller, Lohmeyer u.
 Joerdens 162.
 — Schloßberger u. Kathe 160,
 177, 178, 224.
 Ringleb, Fr. 137, 148.
 Ritis de 37, 38, 58, 67, 72, 85.
 Robertson 388, 395.
 — Ropes u. Bauer 383, 387,
 390, 395.
 Roblin, Williams, Winnek,
 English 417, 460.
 Rochae, Silva 231.
 Rock, J. H. 422, 460.
 Rodhain 15, 29, 34, 41, 42, 45,
 60, 66, 85.
 Römcke u. Voigt 444.
 Romano, M. 371, 395.
 Romanoff 366, 395.

 Rooyen, van u. Rhodes 299.
 Ropes u. Bauer 373.
 Rosenbach 520.
 Rosenthal 267, 313, 363.
 Roß, von 2.
 — u. Schaudinn 55.
 Rossi 409, 460.
 Rousset 427, 460.
 Roux u. Nocard 347.
 Rubner u. Gerhard 160.
 Rudder, de 135, 148.
 Rudolf 472, 498, 509, 547.
 Ruge, H. 4, 85, 177, 224.
 — R. 85.
 Rune, A. 411.
 Ruys u. Schüffner 179.

 Saby, Blan u. Rouvier 423,
 460.
 — u. Duval 431, 460,
 Sach 467, 471, 475, 476, 496,
 498, 547.
 Sachs 263.
 Sach u. Bang 496, 498.
 Säker u. Domagk 441, 460.
 Safford, Sherman u. Hodge
 539, 547.
 Sai, Zaii 423, 460.
 Sainz, Aja de 460.
 Sallermann 490, 547.
 Saltner 427, 452, 460.
 Sande, v. 498, 547.
 Sander, F. 363.
 Sanders, M. 300, 363.
 de Sanktis-Monaldi 9, 10, 85.
 Santori 431, 460.
 Sardjito, Zülzer 198, 224.
 Sartorius 196, 518, 547.
 Schaefer, Felix 427, 460.
 Schäfer, W. 97, 117, 124, 125,
 126, 148.
 Schaudinn 2, 4, 5, 7, 8, 45,
 51, 85, 273, 348, 349, 363.
 — u. Ross 55.
 Schaumann 260, 265.
 Schelling, Herrmann v. 87, 97,
 125, 131, 148.
 Schemensky 162, 166.
 Scherber u. Domes 425, 460.
 Schittenhelm 215, 224, 440,
 460.
 Schlegel 228, 492.
 Schlirf 499, 548.
 Schlossberger 162, 175, 181,
 205, 210, 217, 224.
 — Bieling, Demnitz 255, 257,
 258, 263, 265.
 — Grillo, Scheele 224.
 — Kathe u. Rimpau 160.
 — Pohlmann 224.
 Schlüter u. Schmidt 519, 548.
 Schmidt 406, 451, 460, 485,
 519, 548.
 — G. 425, 426, 460.
 — H. 227, 365, 548.

- Schmidt, O. **363**.
 — P. **363**.
 — S. 426.
 — -Kehl 291, 318, 331, 338, 339, 356, **363**.
 — Lange 309, 310, **363**.
 — — u. W. Hepp 309, 310, **363**.
 Schmidtman 175, **224**.
 Schmitthenner 273, 303, **363**.
 Schmitz 474, **548**.
 Schnitzer 480.
 Schnurmann 317, **363**.
 Schöfer **363**.
 Schoop 491.
 Schottmüller 438, **460**, 473, 520, 539.
 Schreus, Th. 405, 425, **460**.
 — Felke, Grütz 420.
 — Hüllstrung, Nordmeyer 404, **460**.
 Schroeder 494, **548**.
 — H., v. Th. Dusch 268, 273, **363**.
 Schrödinger 102.
 Schubert, H. 144, **148**.
 — M. 425, **460**.
 — u. Löhe 420, 423.
 Schüffner 162, 171, 172, 178, 179, 181, 194, 195, 198, 200, 204, 205, 211, 214, **224**.
 — u. Bessemanns 206, 207.
 — u. Bohlander 179, 204, 213, **224**.
 — u. Klarenbeek 175.
 — u. Mochter 206, 210, **224**.
 — u. Ruys 179.
 — u. Sieburgh 201, **224**.
 Schueren, van der 375, **395**.
 Schulemann 9, 20, 43, 44, 55, 57, 62, 70, 71, 72, 79, 85.
 — u. James 56.
 — u. Knoche 44, 66.
 — u. Spies 48, 50, 55, 54, 85.
 Schulte 160, 164, 167, 169, **224**.
 Schulten 439, **461**.
 Schultz, M. P. u. E. J. Rose 374, **395**.
 Schulz, B. 112, **148**, 216, **224**.
 Schwenke, B. 300, 305, **363**.
 Schwetz 15, 78, 85.
 Scolari 432, **461**.
 Scuti, John, Herrmann D. Ratish 404, **461**.
 Seastone 382, **395**.
 Seegal, Heller, Jablonowitz 548.
 Seelemann, M. 463, 472, 481, 482, 486, 487, 489, 490, 496, 497, 498, 500, 502, 509, 516, 518, 521, 528, 548.
 — u. Hadenfeldt 486, 490, 507, **548**.
 Seelemann, M. u. Nottbohm 476, 485, 488, 496, 497, 498, 500, 508, 518, 532, **548**.
 Seiffert 338, 354, **363**.
 Seifried 492.
 Seigneur **363**.
 Seitz 248.
 Sekera 301, 315, **363**.
 Sergent, E. 75, **265**.
 Sewall 226, 246.
 Shaffer u. Rosenthal **461**.
 Sherman 496, 497, 499, 500, 502, 517, 530, 531, 535, 538, 542, 548.
 — u. Hussong 548.
 — Mauer, Stark 548.
 — u. Niven 548.
 — Smith, Niven 531.
 — u. Stark 517, 531, 533, **548**.
 — — u. Mauer 517, 531, **548**.
 — u. Wing 517, 532, **549**.
 Shiga 179, **224**, 298.
 Shih u. Hsiung 423, **461**.
 Shiozawa, Kitayama, Koshina 179.
 Shute 8, 85.
 Shwartzman 370, **395**.
 Sicault u. Messerlin 80, 85.
 Siedamgrotzky 492.
 — u. Schlegel 492.
 Silver u. Elliot 423, **461**.
 Simon, A. **363**.
 — u. W. Neth **363**.
 Sinton, J. A., E. L. Hutton u. P. G. Shute 85.
 Sipos 425, **461**.
 Slotta u. Fraenkel-Conrat 233, 234, 235, **265**.
 — u. Wa. Forster **265**.
 Slyke, van 450, **461**.
 Smith, M. 227, 228, 230.
 — Niven u. Sherman 517, **549**.
 — u. Needles 444.
 — u. Sherman 497, 538, **549**.
 Snijman, H. 408.
 — Mulder, van der Zoo 408.
 Sommerville 431, **461**.
 Sorenson, R. 423, **461**.
 Speert, Harold 404, **461**.
 Spengler, Oswald 109.
 Spier u. Bethman 404.
 Spiethoff 425, **461**.
 Spinelli, A. 371, **395**.
 Spinoza, B. 97.
 Sprunt, D. H., Ch. W. Hooker, J. S. Raper **395**.
 Stableforth 503, 504, 528, **549**.
 Stamp **461**.
 Stark u. Sherman 500, **549**.
 Steck 526, **549**.
 Steenblock 507, **549**.
 Steinberg 161.
 — u. Kolibay 161.
 Steinbrink 167.
 Stevens, W. L. 113, **148**.
 Stewart, Fr. W. u. Duran-Reynals **395**.
 Sticker 396.
 Stiller, Kurt 427, **461**.
 Stork 498, **549**.
 — u. Demeter 498.
 Stratman-Thomas 53.
 — u. Boyd 8.
 Stempel 425, **461**.
 Stuart-Harris 518, **549**.
 Stümer 425, **461**.
 Svartz u. Kallner **461**.
 Swartz 448, **461**.
 Sylla u. Kairies 486, **549**.
 Sylvester, L. 423, **461**.
 Szep, Jenö 425, **461**.
 Szigeti **363**.
 Taddia 85.
 — u. Viero 34, 85.
 Talenti u. Leonardi 334, **363**.
 Tant, E. 423, **461**.
 Tanzer 373, **395**.
 Tarassoff 177, 179, 205, **224**.
 Tarr 499.
 Tarsitano u. Lucrezi 17, 78, 85.
 Tatarn 425, **461**.
 Tate u. James 14.
 Taylor, J. u. M. L. Akuja **265**.
 — u. S. M. K. Mallick 242, 252, 260, **265**.
 — — u. Akuja 260.
 Ter-Arountun'ane u. Golemba 423, **461**.
 Tetsch u. K. Wolff 234, **265**.
 Theelin 367.
 Thiel, van **224**.
 Thiercelin 475, 499.
 Thiesen **363**.
 Thomann 299, **364**.
 Thomas u. Duran-Reynals 368, **395**.
 Thompson 148, 369, **395**.
 Tiegel 269, **364**.
 Tietze 452.
 Tillet 518, **549**.
 — u. Garner 518, **549**.
 Tiraboschi **364**.
 Tocos u. Lazarescu 427, **461**.
 Toegel 425, 427, **461**.
 Torrey 497, **549**.
 — u. Montu 497, **549**.
 Torrioli 44, 85.
 — u. Schulemann 69.
 Trape, J. 417, **461**.
 Trefouél 399, **461**.
 — Nitti u. Bovet 436, **461**.
 — Nitti, Bovet, Fourneau, Buttle 401.
 — u. Frau 398, **461**.
 Troisier u. Boquin **224**.
 Tscharikower, Kritschewski 210.

- Tsuchiya u. Kawamura 408, 461.
 Tullio, Giuffré 367, 395.
 Turon, M. 431, 434, 462.

 Uhlenhuth 176, 179, 182, 203, 212, 216, 217, 225.
 — u. Fromme 161, 168, 210, 225.
 — u. Seiffert 201, 225.
 — u. Zuelzer 181.
 Ungermann 162, 202, 206, 225.
 Ungo-Mugdan 38, 52, 68, 85.

 Vaisman, Levaditi, Girard 401.
 Vártolas u. Constantinescu 434, 462.
 Varvello 225.
 Velde, van de 225.
 Vellard 231, 254, 265.
 — u. Vianna 263, 265.
 Verder 485.
 Verge 494.
 Verues, Palazzoli u. Girard 431, 462.
 Verney 7, 50, 76, 85.
 Verschuer, O. v. 94.
 Vervoort 162, 202, 204, 225.
 Viand Grant Murais 244.
 Vich u. Rey 80, 85.
 Vicuman, Hugo 423, 462.
 Viero u. Taddia 34.
 Villalobos 60, 61, 72, 86.
 Vinke u. Never 300, 364.
 Vitello 334.
 — M. 364.
 Vohwinkel, K. H. 427, 462.
 Voltaire 97.
 Vonkennel 396, 398, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 409, 410, 412, 419, 426, 427, 428, 432, 433, 434, 437, 441, 442, 451, 452, 462.
 — u. Kimmig 400, 419, 448, 462.
 — u. Korth 426, 427, 462.
 — u. Schmidt 406, 408, 462.
 — u. Tiedemann 412, 462.

 Voronoff, S. u. E. Bostwick 395.
 Voss 467, 549.
 Voter u. Manvell 24.

 Waerden, B. L. van der 116, 126, 148.
 Wagener 490.
 Wagler 228, 229, 230.
 Wagner-Jauregg 126.
 — u. Pohlner 425, 462.
 Walbach, S. B. Binger 225.
 Walch u. Bohlander 225.
 — u. Soesilo 178, 225.
 — Bohlander, Schüffner 225.
 — — Sorgetrager 176, 204, 213, 225.
 — — Bohlander, Schüffner 225.
 Walker u. Hoffman 368, 395.
 Walter u. Fosbinder 400.
 Walzak 426, 462.
 Walzberg 27, 86.
 Warner, Brinkhous, Seegers u. Smith 301, 364.
 Warren 86.
 — u. Coggeshall 9, 10, 12.
 Waymann 480.
 Weber, E. 68, 86, 137, 148.
 Webster 497, 549.
 Weichselbaum 440.
 Weigmann 467, 468, 469, 470, 474, 549.
 Weir-Mitchel 244.
 Weißgerber 494.
 Welker 200, 201, 225.
 Wendel 448, 462.
 — u. Zierz 450.
 — Wendel u. Cox 462.
 Wenyon 26, 86.
 Werner 162, 166, 168, 230.
 — Schemensky u. Brill 162.
 Wettstein, O. 227.
 Wetzel 491, 494.
 Wezel 425, 462.
 Whitby, L. 400, 462.
 White 305, 364.
 Wieland u. W. Konz 234, 265.
 Wiemann 494.
 Wilensky B. A. 306, 364.

 Wilkie 425, 462.
 Willies 487.
 Wirth 475, 494, 499, 549.
 — u. Gerlach 494.
 Wirz 192.
 Witebsky u. Neter 518.
 Witt, W. van de 427, 462.
 Wittelolle, Devenest, Bessemanns 206.
 Witzmann, H. 364.
 Wohlfeil, T. 118, 148.
 Wokes, F. 364.
 Wokuvek 462.
 Wolbach u. Binger 181.
 Wolf 191, 217, 225.
 Wolfram, Stefan 425, 462.
 Wolfson 67, 69, 86.
 — u. Causey 75, 86.
 — u. Hegner 15.
 Wollman u. Wollman 299, 364.
 Wolter 198, 200, 225.
 Wowkonowicz u. Burewski 431, 462.
 Wüstenberg 488.
 — u. Seelemann 507.
 Wurm 440, 443, 451, 462.

 Yawger u. Sherman 533, 549.
 Yersin 28.
 Yorke 8, 86.

 Zahn 269, 270.
 Zain 62.
 Ziemann, H. 8, 15, 86.
 — u. Anschütz 19.
 Zierz 449, 462.
 Zinsser 480, 549.
 Zoo, H. van der 408.
 — Snijman, Mulder 408.
 Zsigmondy 308.
 — u. Bachmann 273, 308.
 — -Kratz 308.
 — -Zakowski 308.
 — 162, 172, 182, 196, 204, 205, 206, 212, 225.
 Zülzer, Sardjito 198.
 Zwick 492, 549.
 — u. Seifried 549.

Sachverzeichnis.

- Abfolge, zeitliche **129**.
 Abortus-BANG-Agglutination **482**.
 Absterbeordnung **144**.
 Absterbezeit **142**.
 Acalyptophis **227**.
 Acanthophis **228**.
 — antarcticus **228, 237**.
 Adsorptionserscheinung **336**.
 Adsorptionsfähigkeit **336, 337**.
 Adsorptionsversuch **324**.
 Äquivalentdurchmesser **315**.
 Äsculinbouillon **513**.
 Äthylenglykolmonoäthyläther **307**.
 Affenmalariaparasit **78**.
 Agamogonie **2**.
 Agglutination **479, 503**.
 — -Lysis - Bindungsverfahren **177**.
 Agglutinations-Lysis-Titer **200**.
 Agkistrodon **229**.
 — acutus **229, 238**.
 — bilin. **238**.
 — blomhoffii **229**.
 — cont. **238**.
 — halys **229**.
 — helleri **229**.
 — himalayanus **229**.
 — hypnale **229**.
 — millardi **229**.
 — mokasen **229, 238**.
 — piscivorus **229, 238, 253, 254**.
 — rhodostoma **229**.
 Aipysurus **227**.
 Akklimatisierung **151, 156**.
 Albucid **406, 418, 435, 437, 439, 447**.
 Alles-oder-Nichts-Prinzip **274**.
 Alternative, Mutungsbereiche von **142**.
 — Reihen **129**.
 Altersaufbau der Bevölkerung **133**.
 Ambulans **155**.
 Ambulatorien **155**.
 Amerikanisches Serum **249**.
 Aminophenol **450**.
 Ammodytes **387**.
 Anguis fragilis **239**.
 Anopheles gambiae **154**.
 — chrystji **154**.
 — cinerens **154**.
 Anopheles. demeilloni **154**.
 — d'thali **154**.
 — funestus **154**.
 — garhnami **154**.
 — mauritianus **154**.
 — pretoriensis **154**.
 — rhodesiensis **154**.
 — squamosus **154**.
 — turkudi **154**.
 — walschi **154**.
 Anpassung, klimatische **151**.
 Anthrachinon **397**.
 Anti-Atractaspisserum **249**.
 — -Bitisserum **249**.
 — -Bothropssera **249**.
 — -Crotalusserum **249**.
 Antigene Wirkung **379**.
 Antikörpernachweis im Krankenblut **210**.
 Antimalariaabordnung **155**.
 Antimalariaapotheke **155**.
 Antimalariastationen **155**.
 Antimalaria-Zentrale **155**.
 Antimon **396**.
 Antinomie **103**.
 Antiophidisches Serum **249, 250**.
 Antithesis **103**.
 Anti-Vipernserum **249**.
 Apistocalamus **228**.
 — grandis **228**.
 — loennbergi **228**.
 — lorae **228**.
 — pratti **228**.
 Approximation **97**.
 Aristoteles, Kausalität und Zufall bei **90**.
 Arsen **396**.
 Asiatisches Serum **249**.
 Aspidelaps **228**.
 — lubricus **228**.
 — scutaus **228**.
 Astrologie **92, 95**.
 Astrotia **227**.
 Atebrin **3, 397**.
 Atheris **230**.
 — ceratophorus **230**.
 — chloroëchis **230**.
 — nitschei **230**.
 — squamiger **230**.
 Atomisten **92**.
 Atomphysik **99**.
 Atractaspis **230**.
 — andersonii **230**.
 — aterrima **230**.
 Atractapsis bironii **230**.
 — bipostocularis **230**.
 — boulongeri **230**.
 — coarti **230**.
 — congica **230**.
 — corpulenta **230**.
 — dahomeyensis **230**.
 — engdahli **230**.
 — heterochilus **230**.
 — irregularis **230**.
 — katangae **230**.
 — leucomelas **230**.
 — matschiensis **230**.
 — microlepidota **230, 253, 254**.
 — reticulata **230**.
 — schultzei **230**.
 Aufsuchkrankheit **193**.
 Augenkrankheiten **152, 156**.
 Augustfieber **172**.
 Aussätzigenheim **157**.
 Autumnale L. Akiyami A **180**.
 Autumnalis, Typus A **179**.
 Azofarbstoff **398**.
 Azosulfonamid **446**.
 Bacillus diphtheriae **301**.
 — fluorescens **298**.
 — melitense **298, 301**.
 — mesentericus **298, 332**.
 — oedematiens **258**.
 — prodigiosum **298, 328, 332, 337**.
 — subtilis **335**.
 — tetani **301**.
 — typhi **301**.
 — vulgare **301**.
 Badeepidemie **219**.
 Bakterien **330, 368**.
 Bakterienfilter **339**.
 — Durchwachsen der **342**.
 Bakterienfilterart **286**.
 Bakterienfilternutsche **346**.
 Bakterienfilterprüfung **315**.
 Bakterienfiltration **266, 274, 312, 354**.
 Bakterienfiltrationsglocke **294**.
 Bakterienform, filtrierbare **347, 349, 350, 352, 353, 359**.
 Bakteriophage **356**.
 BANG-Immunserum **298**.
 Batavia-Infektion **195**.

- Batavia-Typ 178.
 Baumwolle 268.
 BECHHOLDSche Formel 323.
 Bedingungsreflex, PAWŁOW-
 scher 151.
 Behringwerke 236, 248.
 Bekenntnis 93.
 Benzylsulfanilamid 399.
 BERKEFELD-Entkeimungs-
 filter 289.
 — -Filter 271, 334, 338, 339,
 349.
 — -Filterkerze 347.
 — -Filtrat 355.
 — -Kerze 272, 289, 291, 318,
 329, 344.
 — -Rahmenfilter 291.
 Berufskrankheit 218.
 Betriebsdestillat 326.
 Betriebsunfall 218.
 Bevölkerungsstatistik 143,
 144.
 — auf Tierpopulationen 144.
 BIELINGSches Präparat 358.
 Bimsstein 268.
 Bioklimatik 134, 135.
 Biologie 88, 145.
 — Nutzen statistischer Ver-
 fahren 114.
 — statistische Methodik für
 die 87.
 Biometrische Funktionen 143.
 Biotyp 214.
 Bitis 230.
 — arietans 230, 238, 249, 252,
 253, 254, 255, 260.
 — atropos 230, 238.
 — caudalis 230, 238.
 — cornuta 230.
 — gabonica 230, 238, 253, 254.
 — haraldica 230.
 — inornata 230.
 — nasicornis 230.
 — perigueyi 230.
 Blasendruckmethode 312, 324,
 333.
 Blasendruckverfahren 288,
 313, 323, 331, 333.
 Blasendruckwert 314, 321.
 Blattern 152, 158.
 Blutagar 515.
 Blutbild beim Schlammfieber
 168.
 Blutegelextrakt 384, 388.
 Blutfaktor 111, 112.
 Blutgruppe 113, 132.
 Blutgruppenzugehörigkeit 132.
 Bluttyp 112.
 Blutzellen, rote 375.
 Bodenkrankheit 198.
 Bordelle 155.
 BORNAsche Krankheit 492.
 Bothrops 229.
 — alternata 229, 238, 239,
 245, 253, 254, 257, 259,
 263.
 Bothrops-Antisera 243.
 — atrox 229, 238, 239, 253,
 254, 260, 262, 263.
 — aurifer 229.
 — bicolor 229.
 — bilineata 229.
 — brachyptoma 229.
 — castelnaudi 229.
 — chloromelas 229.
 — cotiara 229, 254, 255, 258.
 — erythromelas 229, 253.
 — iglesiasi 229.
 — insularis 229.
 — itapetininga 229.
 — jararaca 229, 233, 235,
 237, 238, 239, 240, 245,
 247, 253, 254, 255, 257,
 258, 260, 261, 262, 263.
 — jararacussu 229, 238, 239,
 245, 253, 254, 255, 257,
 258, 263.
 — lansbergii 229.
 — medusa 229.
 — neglecta 229.
 — neuwiedii 229, 238, 239,
 253, 254, 255, 258.
 — nigroviridis 229.
 — nummifer 229.
 — pirajai 229.
 — pirajas 229.
 — schlegelii 229.
 — undulata 229.
 Bouillon 510.
 — starke alkalische 517.
 Bouillonagar 510.
 Boulengerina 228.
 — annulata 228.
 — dybowski 228.
 — stormsi 228.
 Brillantgrün 397.
 BROWN-PEARCESScher
 Kaninchentumor 375.
 Brustseuche des Pferdes 492.
 — -Streptococcus 491.
 Bubo virginianus 69.
 Bungarus 228.
 — coeruleus 228, 237.
 — fasciatus 228, 254, 257.
 — fasciolatus 235.
 — multinctus 228, 237.
 Butantan-Institut 248.
 Callophis 228.
 — bironii 228.
 — gracilis 228.
 — maclellandi 228.
 — maculiceps 228.
 — trimaculatus 228.
 — Cangambá 245.
 Canis vetulus 245.
 Carboxylpolypeptidase 377.
 Caseococcus 498.
 Cathemerium-Blutstamm 22,
 73.
 — -B-Stamm 60.
 Cathemerium-E-Stadium 30.
 — -Stamm 30.
 — -Vögel 22.
 Causus 230.
 — defilippii 230.
 — lichtensteini 230
 — resimus 230.
 — rhombeatus 230, 238.
 Cellafilter 308.
 Cellulosederivat 273.
 Cerastes 230.
 — cornutus 230, 238, 253,
 255, 260.
 — viperas 230, 255.
 Cercopithecus 15.
 Certuna 3.
 CHAMBERLAND-Filter 286, 334,
 348.
 — -Kerze 272, 275, 287, 289,
 299, 357.
 Charente-Fieber 198.
 Chemotherapeutische Beein-
 flussung der Strepto-
 kokkeninfektion durch
 Sulfonamide 436.
 Chemotherapie der Kokken-
 erkrankungen mit Sulfon-
 amidien 396.
 Chemo- und Serotherapie 71.
 Chininempfindlichkeit 30.
 Chinoniminstufe 450.
 Cholera vibrio 349.
 Chrom-III-Salze 295.
 Chromatingranula 52, 53,
 54, 55.
 Chromosom 108.
 Chromosomensatz 106.
 Ciba 37, 14, 437.
 Cibazol 435, 439.
 Circum-flexum-Tier 30.
 Coccidienordnung 54.
 Conepatus chilensis 245.
 Conjunctivitis, akute katar-
 rhalische 156.
 Corynebacterium diphtheriae
 298.
 Cristospira 204.
 Crotalida 229.
 Crotalina 229.
 Crotalus 229.
 — abyssus 237, 239.
 — adamanteus 229, 233, 237,
 242, 253, 254.
 — atrox 229, 237, 250, 254,
 255, 258.
 — cerastes 229, 237.
 — chelleri 229.
 — confluentes 229, 237, 239.
 — horridus 229, 237, 239, 253,
 254, 258.
 — lepidus 229, 237, 238.
 — mitchellii 229, 237, 239.
 — molossus 229, 237.
 — oreganus 229, 237, 239.
 — polystictus 229.
 — pricei 229.

- Crotalus pulvis* 229.
 — *ruber* 229, 237, 254.
 — *scutulatus* 229, 237, 238.
 — *stejnegeri* 229.
 — *terrificus* 229, 237, 238, 260, 263, 387.
 — — *terrificus* 232, 233, 237, 245, 247, 249, 252, 253, 254, 255.
 — *tigris* 229, 238.
 — *triseriatus* 230.
 — *willardi* 230, 238, 239.
Crotoxin 234.
Culex 29.
Cytomere 32.
Cytoplasma 33, 54.
- Darmstreptococcus** 495.
Demansia 228.
 — *pasmophis* 228.
Dendraspis 228.
 — *angusticeps* 228, 237, 239, 255.
 — *antinorii* 228.
 — *jamesonii* 228.
 — *sjöstedti* 228.
 — *viridis* 228.
Denisonia 228.
 — *coronata* 228.
 — *coronoides* 228.
 — *gouldi* 228.
 — *maculata* 228.
 — *nigrescens* 228.
 — *signata* 228.
 — *superba* 228.
- DESZEMETSche** Beschläge 171.
Determinismus 97, 99, 103.
Diagonalfelder 129.
Diagramm 121, 122, 123.
Diaminodiphenylsulfon 417.
Dianilviolett BE 48.
Diaphragma 258.
Diatomeenschale 289.
Diazobenzolsulfosäure 386.
Differenzenproblem 118.
Diffusionsfaktor 386.
 — **REYNALSSche** 365, 366.
Diphtheriebacillus 373.
Diplococcus intercellularis 440.
 — *lanceolatus* 494.
Diseptal 399, 404, 425, 437, 442, 451.
 — A 452.
 — B 418.
Doliophis 228.
 — *bilineatus* 228.
 — *bivirgatus* 228.
 — *intestinalis* 228.
 — *philippinus* 228.
Dosiswirkungskurve 381.
Drei-Punkt-Methode 125.
Drusestreptococcus 489, 491, 493, 525, 526.
- Durchlaufgeschwindigkeit* 321.
Durchwachsversuch 346.
- Eberthella typhosa* 298.
Echis 230.
 — *carinatus* 230, 239, 242, 253, 255, 260.
 — *coloratus* 230.
 — -Form 20.
Einschlüsse 27, 28.
Eisessig 307.
Eisessigkollodiummembran 306.
Eiterstreptococcus 492.
Elapechis 228.
 — *guentheri* 228.
Elapida 227.
Elapina 227.
Elementaranalyse 377.
Eliomys nitela 239.
Emydocephalus 227.
Endotheliale Phase 1.
E.-Stadien, Pathogenität 65.
E.-Stadienentwicklung 74.
E.-Stadienentwicklung, Bedingungen der 67.
E.-Stadieninfektion 70, 72, 74.
E.-Stadienmenge 71.
E.-Stadienmerozoit 62.
E.-Stadienvögel 71.
E.-Stadium 20, 22, 23, 24, 29, 34, 35, 37, 39, 43, 47, 48, 49, 51, 56, 58, 59, 60, 62, 63, 67, 68, 69, 77, 78, 80.
 — *in entwicklungsgeschichtlicher Hinsicht* 76.
 — *im Entwicklungszyklus der Plasmodien* 44.
 — *Häufigkeit der* 35.
 — *Morphologie der* 31.
 — *Wirtszellen der* 42.
Endotheliales Stadium 20.
Endothelzelle 36.
Enhydrina 227.
Enterococcus 466, 472, 473, 476, 495, 497.
Enterokokken-Endokarditis 507.
 — -Sepsis 507.
Entkeimungsschicht 303, 304.
Entropie 99.
Entwicklungsstadium, exo-erythrocytäres 13.
Entwicklungszyklus der Plasmodien 19.
Enzyme, bakterielle 382.
Erb 106.
Erbgang, geschlechtsgebundener 110.
Erbmathematik 109.
 — *als angewandte Wahrscheinlichkeitslehre* 106.
Erbmathematiker 112.
- Ereignis, Lehre von den Zufälligen* 89.
Erinaceus europaeus 245.
Eristicophis 230.
 — *macmahoni* 230.
Erntefieber 160, 177.
ER-Serum 249.
Erwartungswert 120, 129, 139.
Erysipel 495.
Erysipelstreptococcus 492.
Erythroblast 61.
 — *basophiler* 36.
 — *polychromatophiler* 36.
Erythroblastenphase 61.
Erythrocytäres Stadium, Trennungsversuche der exo-erythrocytären von den 22.
Erythrocyt 36.
Erythrocytenform 56, 57.
Erythrocytenparasit 51, 59.
Escherichia coli 298.
Eubasin 408, 435.
Europäisches Serum 249.
Euterentzündung der Kühe 486.
Exo-erythrocytärer Parasit 23.
Exo-erythrocytäres Stadium von dem erythrocytären, Trennungsversuche der 22.
Exo-erythrocytic schizogony 19.
- Febris autumnalis* 172.
 — *hebdomalis* 172.
Fehler, mittlere 120, 122, 128, 133, 134, 135.
Fehlerquadrat 140.
Feldfieber 159, 169, 193, 200.
 — A 181.
Ferkelruhr 494.
Fermentnatur 370.
Fettsäuregehalt 335.
Fibrinolyse 518.
Fièvre des Tranchées 172.
Filter 330.
Filtergerät 330.
 — *für Membranen* 310.
Filterkerze 273, 281.
Filtermedium 275, 343.
Filtermembran 282, 306, 310, 319.
Filterporenweite 312, 330, 338, 342.
Filtratgewinnung 330.
Filtrationsbedingung 330.
Filtrationsdruck 345.
Filtrationsexperiment 349.
Filtrationsgeschwindigkeit 327.
Filtrationsleistung 312, 325, 327, 328.
Filtrationsleistungskurve 326.
Filtrationsmittel 268.
Filtrationsversuch 336, 350.
Filtratsterilität 320.

- Flavin 397.
 Flecktyphus 152, 153.
 Flecktyphusverhütung 153.
 Fleckenkrankheit 167.
 Fohlenlähme 491.
 FRAENKEL-Bacillenkulturfiltrat 384.
 — Bacillenmucinase 383.
 — Bacillus 373.
 — Kulturfiltrat 380.
 Frontdurchzüge 135.
 Fuchsin 397.
 Furina 229.
 — annulata 229.
 — bimaculata 229.
 — calonota 229.
 — multifasciata 229.
- Galle-Blutagar 517.
 Gallinaceum-Merozoit 32.
 Gametocyt 63.
 Gamogonie 2.
 Ganzglasbakterienfilter 281, 282, 284, 291, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 306, 313, 316, 317, 326, 327, 336, 344, 347.
 Gastricismen 160.
 Geburtskonstellation 95.
 Gelatine 515.
 Gelbfiebertyphus 244.
 Gen 106.
 Generatio spontanea 266, 268.
 Gentianaviolett 397.
 Genus Toxoplasma 26.
 Geometrie des Zufalls 96.
 Gerinnungsreaktion 215.
 Gesamthohlraumvolumen 323.
 Gesamthypophyse 371.
 Geschlechtliche Entwicklung der Mücke 64.
 Geschlechtskrankheit 152, 155.
 Gesetz oder Zufall 89.
 Gesetzlichkeit 103.
 — statistische 104, 109.
 Giftschlange 226.
 — zoologische Stellung 227.
 Giftstoffe 369.
 Gips 268.
 Glasfilter 273.
 Glaskörper 391.
 Glaspulver 268.
 Glas-Wasserstrahlpumpe 277.
 Gold 396.
 Gonococcus 418.
 Gonoflavin 397.
 Gonorrhöe 433, 434, 435.
 Gradocollmembran 273, 275, 307, 310, 324, 353.
 GRASSI-GOLGISCHE Hypothese 5.
 Grenzsporenweite 332.
 Grippe 161, 163.
 Grippotyphosa-Infektion 169.
- Gruppendifferenzierung, serologische 478.
 Gyphodon 228.
 — tristis 228.
- Hämogregarinen 27.
 Hämolyse 515.
 Hämolsine, bakterielle 304.
 Haemoproteidae 15, 76.
 Haemoproteus 33, 76, 77.
 Haemoproteus columbae 37.
 — orizivora 16.
 Hämosporidien 76, 77.
 HAGEN-POISEUILLESches Gesetz 322, 324, 325.
 Halbjahrswert 135.
 Hartfilter 275.
 Hauttuscheversuch 376.
 Hauttyphus 152.
 Hefeautolysat 297.
 Hemibungarus 228.
 — calligaster 228.
 — japonicus 228.
 — nigrescens 228.
 Hemophilus influenzae 298.
 Hepdomadis Typus B 179.
 Herbstfieber 161, 172.
 Herpes ichnenmon 245.
 Himmelsmechanik 101.
 Histiocyten 42.
 — orizivora 33.
 Histolyticusbacillus 373.
 Hitzesterilisation 355.
 Hodenextrakt 375, 378, 381, 388, 389.
 Hodenextraktstoff 365.
 Hohlraumvolumen, effektives 322.
 Hoplocephalus 228.
 — bitorquatus 228.
 — bungaroides 228.
 — stephensii 228.
 Horoskop 92.
 Hühnermalaria 25, 58.
 Hunde-Leptospira 208.
 Hundestaube 494.
 Hyaluronidase 384, 385.
 Hyaluronsäure 382, 383, 387.
 Hyaluronsäurepolysaccharid 390.
 Hydrelaps 227.
 Hydrolyse 382.
 Hydrophiida 227.
 Hydrophiina 227.
 Hydrophis 227.
- Impfthyphus 192.
 Indeterminismus 102.
 Indigo 397.
 Induktion 117.
 Infektiosität 372.
 Infusorienerde 271.
 Invasiveness 372.
- Isobutylalkohol 319.
 Itachina 72.
 Italienisch-Ostafrika, ärztliche Organisation 149.
- JAMESSche Sporozoitentheorie 4.
 Jenaer Glaswerke Schott & Gen. 291.
- Kanarienvogelvirus 25.
 Kaninchensepticämie 494.
 Kaninchen-Vaccinevirus 366.
 KAPSENBERG-Kulturkappe 284.
 Karyolysis 50.
 Kausalbedingte und zufällige Ereignisse 100.
 Kausalgesetz 99.
 Kausalität 93.
 — und Zufall 103.
 — — bei Aristoteles 90.
 Kausalitätsprinzip 100.
 Keimgehalt 327.
 Keimgröße 338.
 KENDALL-Nährboden 357.
 Kerilia 227.
 Kieselblauge 280.
 Kieselgurkörper 272.
 Kieselgurschicht 328.
 Klapperschlange, südamerikanische 234.
 KLIGLERScher Nährboden 202.
 Klumpfußeinlinge 126, 127, 128, 136.
 Klumpfußzwillinge 126, 128, 136.
 Kochsalzagar 517.
 Kohle 268.
 Kohlehydratnährmedium 512.
 Kokkenkrankung, Chemotherapie mit Sulfonamiden 396.
 Kokkeninfektion 445.
 Kollektive 137.
 Kolloidmembran 322.
 Kolloidforschung, Institut für 288.
 Kolonialarzt 157.
 Kolonial-Truppenkommandeur 157.
 Kolophis 227.
 Komödie, göttliche 94.
 Komplementbindung 479, 503.
 Komplementbindungsverfahren 177.
 Kontingenztafel, dreieckige 126.
 Kontrollfiltration 356.
 KPG-Quecksilbermanometer 285.
 Kreuzreaktion 483.
 Kupfer 396.

- Lachesina 229, 257, 258.
 Lachesis 387.
 — muta 238, 239, 247, 260.
 Lackmusmilch 511.
 Lähme der Lämmer 494.
 Laktococcus 466.
 Laktosebouillon 512.
 Lapemis 227.
 Laticauda 227.
 — colubr. 237.
 Laticaudina 227.
 Lebendigkeit von Trübungen 357.
 Lebendpräparat 357.
 Lebenserwartung 144.
 Leitfaden der Statistik 115.
 Lepra 152, 157.
 Lepraheim 157.
 Lepraheimstätte 158.
 Leptospira 188, 212.
 — 90 C. 180.
 — Adaman A 180.
 — Akiyami A (autumnal.) 180.
 — Akiyami A (Rachmat) 195.
 — autumnalis 181, 200, 206.
 — Ballico 180, 195.
 — Batavia-Stamm 208.
 — Bataviae 162, 178, 180, 194, 212, 217, 220.
 — Besemanns 180.
 — biflexa 179.
 — canicola 175, 180, 182, 195, 212.
 — Djassman 180.
 — grippo-typhosa 177, 178, 181, 183, 185, 189, 191, 192, 194, 195, 196, 200, 201, 204, 217, 219.
 — grippo-typhosa-Stamm 208.
 — Haemo-globinur. 180.
 — HC 180.
 — Hebdomadis (Nanukayami) 180, 195.
 — hepdomadis 179.
 — icterohaemorrhagiae 173, 174, 175, 177, 181, 207, 211.
 — javanica 178, 180.
 — Kebler 180.
 — Klass. Weil 180, 195.
 — Mezzano 207, 212.
 — mitis 178, 200.
 — Nanukayami (Hebdomadis) 180.
 — oryceti 178.
 — Pomona 162, 180, 195.
 — pseudoicterogenes 179.
 — R 173 180.
 — Salinem (pyrogenes) 195.
 — Sejroe 180, 181, 194, 207, 212, 217.
 — Sejroe-Stamm 208.
 — Tjapanas 212.
 — Tuen Quang 180.
 Leptospira, Wasser-Stamm 208.
 — Weil-Stamm 208.
 Leptospiren-Immunsereen 209.
 Leptospirenkarte Europas 178.
 Leptospirenkultur 202.
 Leptospirenlipoid 215.
 Leptospiren-Meningitis 169.
 Leptospirenstämme 171.
 Leptospirenträger 195.
 Leptospirentyp 182.
 Leptospirose 171, 172, 173, 194, 196.
 — der Reisfeldarbeiter 195.
 Lithiumchloridzusatz 354.
 Lockerfilter 275, 302.
 Low-acid-producing-Streptococcus 533.
 Luftpumpe 270.
 Lungentzündung der Meerschweinchen 494.
 Makrophage 36.
 Malaria 152, 154, 161.
 — Krankheitsbild der 3.
 — tropica 80.
 Malariaforschung, menschliche 78.
 Malariamücke 154.
 Malariaparasit 1.
 — Entwicklungsphase 31.
 Malariasporozoit 7, 50.
 Malariatyphoid 175.
 Malariaübertragung 46.
 Malaria-Zentralinstitut 154.
 Mammococcus 498.
 Manometerröhre 279.
 Manometerstand 316.
 Mauvein 397.
 Medizinalstatistische Anwendungen 133.
 Meerschweinchenschutzversuch 204.
 Membran, Filtergerät für 310.
 Membranfilter 307, 308, 310, 312, 321.
 Membranfiltergesellschaft 307, 310.
 MENDELSche Regel 105, 129.
 Mengenlehre 104.
 Meningitis epidemica 440.
 Meningococcus 492.
 Merkmal 131.
 — alternatives 115.
 Merozoit 2, 50, 57, 62.
 Merozoitenbildung 32, 33.
 Merozoitenzahl 31.
 Merremia 228.
 — haemachates 228, 237, 254, 255.
 Methodik, statistische 101, 145.
 — — für die Biologie 87.
 Methylalkohol 307.
 Methylenblaumilch 511.
 Methylviolett 397.
 Mezzano-Stämme 179.
 — Typ 175.
 Microcephalopsis 227.
 Micrococcus acidoproteolyticus 498.
 Micropechis 228.
 — elapoides 228.
 — ikaheka 228.
 Micromys minutus soricinus 195.
 Microsporon septicum 269, 270.
 Micrurus 229.
 — albicinctus 229.
 — buckleyi 229.
 — corallinus 229, 253, 260.
 — decoratus 229.
 — filiformis 229.
 — frontalis 229, 237, 253, 260.
 — fulvius 229.
 — hemprichii 229.
 — langsdorffi 229.
 — lemniscatus 229, 237.
 — narducii 229.
 — spixii 229.
 — surinamensis 229.
 Mikrofilter 296, 329.
 Milch-Streptococcus 473, 474, 476.
 Milchsäure-Streptococcus 476, 499, 500, 505.
 Milzbrand 269, 271.
 Milzbrandbakteridien 270.
 Minute hemolytic streptococcus 501, 534.
 MISSIROLISCHE Sporozoitentheorie 51.
 Mittel, arithmetisches 141.
 Monocyt 36.
 Mono-Schwefelsäureester 382.
 Morbus Weil 159, 173.
 Mucin 390.
 Mucinase 367.
 Mucinasewirkung 383.
 Mucinlösung 391.
 Mucinolysewirksamkeit 387.
 Mucinpräparat 390.
 Mus decumanus 178.
 Mutungsbereich 111, 116, 124, 131, 138, 143.
 — von Alternativen 142.
 — für den Zentralwert 141.
 Mutungsgrenze 130.
 Myxomvirus 299.
 Nabelschnurmucin 386, 387.
 Naja 228.
 — anchietae 228.
 — bungarus 228.
 — flava 228, 233, 237, 239, 249, 252, 253, 254, 255, 256.
 — goldii 228.
 — haie 228, 237, 253, 255, 267.

- Naja, melanoleuca 228, 254.
 — naja 228, 233, 237, 240, 245, 249, 252, 253, 257, 262, 263.
 — nigricollis 228, 237, 253.
 Naphthylaminsulfosäure 398.
 Natrium-Hippuratbrühe 513.
 Naturwissenschaft 98.
 Neouliron 435.
 Neurotoxine 250.
 Niederschlagskarte 187.
 Nitroanthrachinon Hollborn 358.
 1-Nitroanthrachinon-7-sulfosaures Natrium 358.
 Nitrosobenzol 449.
 Nitrosulfanilamid 447.
 Nitrosulfonamid 446.
 NÖLTINGsche Regel 449.
 Normoblast 36.
 Notechis 228.
 — ater 228.
 scutatus 228, 232, 237, 253, 254.

 Ogmodon 228.
 — vitianus 228.
 Oocyste 57, 53, 55. 2
 Organisation, ärztliche in Italienisch-Ostafrika 150.
 Ortsfieber 172.

 Palladium 48.
 Pallida-Spirochäte 196, 203.
 Paraaminobenzolsulfonamid 400, 437.
 Pararanschbrandbacillenkulturfiltrat 386.
 Pararanschbrandbacillus 373.
 Paratyphus 171.
 — B-Bakterien 324.
 Pasteur-Institut 236.
 Pathogenität 519.
 Pelamis 227.
 Peptonbouillon 514.
 Periodogrammanalyse 136, 137.
 Permeabilität 375.
 Pflanzenhybride 99.
 Phenylhydroxylamin 446, 449.
 Physik 102.
 — aristotelische 95.
 Pikrinsäure 397.
 Pinguinplasmodium 41.
 Plasmazelle 36.
 Plasmochin 3.
 Plasmodiidae Mesnil 76.
 Plasmodium 19.
 — cathemerium 9, 10, 11, 22, 23, 29, 32, 35, 39, 40, 42, 44, 46, 48, 51, 57, 59, 61, 66, 69, 71, 72, 73, 75, 77.
 — circumflexum 15, 24, 32, 33, 40, 42, 55, 63, 75.
 Plasmodium elongatum 13, 14, 15, 35, 36, 39, 43, 45, 63, 66, 77.
 — falciparum 17, 80.
 — gallinaceum 9, 10, 14, 21, 22, 25, 32, 33, 35, 37, 38, 40, 42, 45, 48, 51, 57, 61, 66, 68, 69, 72, 74, 77.
 — heroni 24.
 — hexamerium 24.
 — kochi 78.
 — nucleophilum 24, 42, 67.
 — oti 24.
 — paddae 16, 33.
 — polare 24.
 — relictum 9, 10, 14, 20, 21, 29, 34, 40, 41, 53, 61, 67, 69, 79.
 — rouxi 24.
 — vaughani 24.
 — vivax 3, 17, 50, 79, 80.
 Plasmodium, Entwicklungszyklus der 19, 63.
 — E.-Stadien im Entwicklungszyklus 44.
 Pneumococcus 371, 372, 379, 385, 388.
 Pneumokokkenerkrankung 443.
 Pneumokokkenmeningitis 445.
 Pocken 158.
 Polyvalentes Serum 249.
 Pomona-Typ 179.
 Porendurchmesser 325, 331.
 Porenstatistik 325.
 Porenverteilung 324.
 Porenweite 340.
 — mittlere 321.
 Porosität von Filtern 322.
 Porzellanmanufaktur, Staatliche 306.
 Präcipitation 479, 484.
 Prädestination 94.
 Prämunitio 75.
 Preßluftbombe 280.
 Probandenmethode 112.
 Problem, biologische 137.
 Prontosil 398, 419, 437, 445.
 — -Molekül 398.
 — S 443, 447.
 — solubile 445.
 Prostitution 157.
 Proteroglypha 227.
 Proteus vulgaris 298.
 Prüfungsmethoden 510.
 Pseudechis 228.
 — guttatus 228, 237.
 — porphyriacus 228.
 — scutellatus 228, 237.
 Pseudelaps 228.
 — albiceps 228.
 — diadema 228.
 — krefftii 228.
 — minutus 228.
 — muelleri 228.
 Pseudelaps, squamulosus 228.
 — warro 228.
 Pseudocerastes 230.
 — bicornis 230.
 — persicus 230.
 Pseudoicterogenes 173, 182.
 Pseudo-Spirochäte 177, 204.
 Puerperalfieber 495.
 Pyridinring 400.

 Quarantäneläger 153.
 Quartana 15.
 Quecksilber 396.
 Quecksilbermanometer 279.

 Rauschbrandbacillus 373.
 Recurrensspirochäte 196.
 Reduktionsteilung 107, 108.
 Reinerbige 113.
 Reisfeldarbeiter, Leptospirose der 195.
 Relictum-Injektion 22.
 — -Tier 30.
 Resorptionsgeschwindigkeit 370.
 Reticuloendotheliales System 43.
 REYNALSScher Diffusionsfaktor 365, 366.
 R.F.-Substrat 379.
 Rhodion 433.
 Rhynchelaps 228.
 — fasciolatus 228.
 Ricinusölseife 336.
 Rickettsia 153.
 RIECKENBERG-Phänomen 179, 204, 210.
 Röntgenstrahlendiffraktion 367.
 ROMANOWSKY-Färbung 5.
 Rubrophen 397.
 Rückfallfieber 152.

 Salamandra terrestris 239.
 Salinem 180.
 Sanitätswesen, Generalinspektor für das 150.
 Saprospira 204.
 Sareina lutea 349.
 Schätzung, wahrscheinlichste 113.
 Scheidenkatarrh, ansteckender 494.
 Schizogonie 31, 32, 46, 48, 51, 57, 59.
 Schizogonieform 54, 63.
 — pigmentlose 19.
 Schizogoniestadium, exoerythrocytäres 15.
 Schizont 33.
 Schlafkrankheit der Hühner 494.

- Schlamm-Feldfieber 162, 173, 179, 183, 190, 194, 196, 197, 198, 215.
 — Ätiologie des 175.
 — als Berufskrankheit 217.
 — Leptospire 220.
 — mikrobiologisch-serologischer Nachweis 201.
 Schlammfieber 159, 161, 163, 188, 189, 198, 200.
 — schlesisches 170.
 Schlammfieberepidemie 162, 191.
 Schlammfiebererkrankung 193.
 Schlammfiebererreger 196.
 Schlammfieberherd 199.
 Schlammfieberkranke 168.
 Schlammfieberkurve 186.
 Schlammfieberleptospiiren 168, 171, 201, 202.
 Schlammkrankheit 175.
 Schlangengift 254, 262.
 — Immunologische Eigenschaften der 226.
 — -Immunsera 235, 242.
 — künstliche Immunität gegen 246.
 — natürliche Immunität gegen 244.
 — Toxizität der 235.
 Schlangenserum 381.
 SCHMIDT-BERKEFELD-Filter 322.
 Schnappkrankheit 495.
 Schützenscher Diplococcus 492.
 Schwefelblei 268.
 Schwingform 203.
 Seigeleier 376.
 SEIFFERTSche Mikroorganismen 354.
 SEITZ-EK-Schicht 303, 305.
 — Filter 304, 305.
 Sejroe 162.
 — Infektion 162, 178.
 — -Leptospire 174, 178.
 — Typ 205.
 SEKERASches Gerät 301.
 Sekretbestandteile 259.
 Sepedon haemachates 249, 252, 260.
 Septazin 399, 406.
 Sero- und Chemotherapie 71.
 Serratia mercerscens 298.
 Serumkomplemente 262.
 Shigella dysenteriae 298.
 SHWARTZMANSches Phänomen 369, 370.
 Sichelkeime 2.
 Siebentage-Fieber 161, 172.
 Siebfilter 329.
 Siedelungstätigkeit 156.
 Signifikanz 134, 140.
 Silber 396.
 Sistrurus 229.
 — catenatus 229, 237, 239.
 Sistrurus miliarius 229, 237.
 — ravus 229.
 Sodoku-Spirille 196.
 Solenoglypha 229.
 Solu-Septazin 406.
 Sommerfieber 177.
 Sommer-Herbst-Malariafieber 5.
 South African Institut for Medical Research 236.
 Spalterbige 113.
 Spermatogenese 371.
 Spermatozoon 371, 376.
 Spirochaeta 204, 348.
 — gallinarum 25.
 — prippo-typhosa 162.
 Sphaera Mundi 94.
 Spirochätenfieber 171, 173.
 — kurzfristiges 182, 205.
 Spirochätose 172.
 Spontan-Mastitis 506.
 Sporocyste 52.
 Sporozoit 2, 36, 44, 50, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 73, 79.
 Sporozoitentwicklung 38, 45, 52, 55.
 — Neue Vorstellungen über die 49.
 Sporozoitinfektion 44, 45, 60.
 Sporozoitentheorie 7.
 — JAMESsche 4.
 — MISSIROLISCHE 51.
 Stagiriten 92, 105.
 Stammzelle 36.
 Standardanordnung 121.
 Standardimpfstoff 118.
 Standard-Meßapparat 316.
 Standardpräparat 125.
 Standardprinzip, allgemeines 125.
 Standardtoxindosis 389.
 Staphylococcus 368.
 — albus 298.
 Staphylokokkeninfektion 442.
 Statistik 88, 110.
 — auf biologische Probleme 137.
 — diskreter Merkmale 114.
 Statistische Jahrbücher 114.
 — Methodik für die Biologie 87.
 Stegomyia 29.
 Sterilfilter 332.
 Sterilfiltration 277.
 Sternzelle, KUPFFERSche 42.
 Stierhoden 378.
 Stoa 92.
 Streptococcus 372, 385, 437, 465, 474, 492, 504, 506, 536.
 — acidominimus 468, 470, 538.
 — acidoproteolyticus 498.
 — agalacticae 488, 505, 508, 521.
 Streptococcus anginosus 501.
 — bovis 373, 467, 470, 540.
 — cremoris 467, 469, 502, 536.
 — durans 532.
 — dysagalacticae 489, 495, 528, 529.
 — equi 487, 489, 508, 524.
 — equinus 542.
 — faecium 467, 469, 477, 496, 497, 498, 505, 508, 529, 530.
 — — lactis 471, 477.
 — glycerinaceus 467, 468, 469, 476, 477, 496, 497, 508, 531.
 — haemolyticus 298, 316, 480, 487, 501.
 — infrequens 501.
 — innocuus 471.
 — inulinaceus 467, 468, 470, 538.
 — lactis 467, 468, 472, 498, 499, 500, 508, 532.
 — liquefaciens 467, 468, 469, 477, 497, 531.
 — pyogenes 489, 490, 491, 494.
 — — animalis 490, 492, 493, 495, 508, 522.
 — — haemolyticus 485, 489, 503.
 — — animalis 491.
 — — human C 508, 527, 528.
 — — humanus 508, 519, 520.
 — salivarius 539.
 — thermophilus 467, 468, 470, 477, 541, 542.
 — uberis 536.
 — viridans 373, 502.
 — zymogenes 496, 531.
 Streptokokken, Differenzierung der 508.
 — saprophytische 468, 471.
 — als Saprophyten 496.
 — bei Tieren 463.
 Streptokokkenantigen 479, 480, 481.
 Streptokokkenbiologie 478.
 Streptokokkeneinteilung 478.
 Streptokokkengruppe, serologische 485.
 Streptokokkeninfektion 436.
 Streptokokkenmastitis 487.
 Streptokokkensepsis 439.
 Streptokokkenserum, gruppenspezifisches 481.
 Streptokokkenseuchen bei Junggänsen 494.
 Streptomycose 494.
 Streuung 139.
 Strychnin 298.
 Substanz, Wertbestimmung biologisch wirksamer 124.
 Sulfadiazin 416.
 Sulfäthylthiodiazol 401, 439, 443.

- Sulfamethylthiazol 400, 412, 418, 432, 439, 442, 444.
 Sulfamethylthiodiazol 401, 439.
 Sulfamidothiazol 400, 419, 441.
 Sulfanilamid 399, 404, 418, 420, 437, 439, 447.
 Sulfanilamidopyridin 437.
 Sulfanilsäure 400.
 Sulfapyridin 400, 408, 409, 410, 418, 428, 437, 439, 442, 443, 444, 451.
 Sulfathiazol 411, 418, 432, 437, 439, 442.
 Sulfathiodiazol 413.
 Sulfhämoglobin 448.
 Sulfonamid 398, 399, 402, 418, 443, 445, 447, 448, 451.
 — chemotherapeutische Beeinflussung der Streptokokkeninfektion durch 436.
 — Chemotherapie der Kokkenkrankungen mit 396.
 Sulfonamidcyanose 449.
 Summenbildung 143.
 Sumpffieber 160.
 Suspensionsflüssigkeit 330.
 Symbolik, mathematische 110.
 Synovialflüssigkeit 390.
 Syphilis 152.
 Syphilisabteilung 155.
 Syphilisheilstation 155.
- Täuschung 104.
 Taubenseuche 494.
 Technik, mathematische 101.
 Tetanusimmunität 125.
 Tetanustoxin 298.
 Tetrachlorkohlenstoff 318.
 Thalassophis 227.
 Thalassopyina 227.
 Thermoresistenz 379.
 Thesis 103.
 Thiazolring 400.
 Thiodiazol 433, 448.
 Thiodiazolring 400.
 Thrombinlösung 301.
 Thrombocyt 36.
 Tierpopulation, Bevölkerungsstatistik auf 144.
 Toxicocalamus 228.
 — longissimus 228.
 — stanleyanus 228.
 Toxoplasma 23, 25, 27, 28, 29.
 — -like-parasites 22, 23, 25, 29, 41.
 — cuniculi 26.
 — gondi 26.
 Toxoplasmaähnliche Parasiten 59.
 Toxoplasmen, Uneinheitlichkeit 26.
- Trachome 152, 156.
 Transplantation 57.
 Trench-Fever 172.
 Trimeresurus 229.
 — anamellensis 229.
 — borensis 229.
 — cantoris 229.
 — elegans 229.
 — fasciatus 229.
 — flavomaculatus 229.
 — flavoviridis 229, 253, 263.
 — gramineus 229, 237.
 — jerdoni 229.
 — macrogorii 229.
 — macrolepis 229.
 — monticola 229.
 — mucrosquamatus 229, 232, 237.
 — okinawensis 229.
 — puniceus 229.
 — purpureomaculatus 229.
 — schultzei 229.
 — strigatus 229.
 — sumatranus 229, 237.
 — trigonocephalus 229.
 — wagleri 229, 237.
 Trinkwasserfilter 271.
 Triphenylmethanderivat 397.
 Tropidechis 228.
 Trypaflavin 397.
 Trypanosoma 348.
 — carinatus 228.
 — dunensis 228.
 Tuberkelbacillus 352, 368.
 Tuberkuloprotein 368.
 Tumor 374.
 Typendifferenzierung, serologische 504.
 Typhoide Epidemie 161.
 — Erkrankungen 161.
 Typhusbakterien 334.
 Typhusendotoxin 369.
 Typhusepidemie 161.
- Überdruckverteiler 285.
 Übereinstimmungswahrscheinlichkeit 112.
 Überschwemmungsfieber 160.
 Überschwemmungswasser 184, 185, 194.
 Uliron 404, 418.
 Ultra-Cellfilter 308.
 Ultrafeinfilter 308.
 Ultrafilter 273.
 Ultrafiltrationsapparat 306, 310, 320.
 Ultraseptyl 412.
 Umwandlungsrate 59.
 Unsterblichkeit, potentielle 144.
 Urmaterial, statistisches 114.
- Vakuumfiltration 347.
 — kontinuierliche 346.
 Vakuumverteiler 285.
- Vanadium 396.
 Verdohämochromogene 450.
 Vererbung 113.
 — dominante 113.
 Vererbungslehre 105.
 — menschliche 108.
 Vererbungsvorgang 109.
 Verteilung, normale 137.
 Verwandtschaftsgrad 110.
 Vibrio cholerae 298, 301.
 — metchnikovi 298.
 Vierteljahreswert 134.
 Vipera 230.
 — ammodytes 230, 238, 244, 253, 254, 255, 256, 257, 260.
 — ammodytes aspis 256.
 — aspis 230, 238, 239, 244, 248, 252, 253, 260, 263, 387.
 — berus 230, 238, 253, 255, 256, 257, 258, 259, 260.
 — — bosniensis 255, 258.
 — bormülleri 230.
 — hindii 230.
 — krasnakovi 230.
 — latastii 230.
 — lebetina 230, 252, 253, 256.
 — macrops 230.
 — mesocoronis 230, 253, 254.
 — radii 230.
 — renardi 230.
 — russellii 230, 235, 238, 239, 242, 252, 253, 254, 257, 260, 261.
 — superciliaris 230.
 — ursinii 230, 238.
 — xanthina 230.
 Viperida 229, 230.
 Viperina 229, 230, 257, 258.
 Vipernimmenserum 381.
 Virus 369, 372.
 Virusforschung 273.
 Virusinfektion 368.
 Virusreservoir 194, 195.
 Virusträger 351.
 Vogel malaria 9.
 Vogelmalariaparasit 13.
 Vogelplasmodium 25.
- Wadenschmerzen 163.
 Wahrscheinlichkeit 132.
 Wahrscheinlichkeitsbetrachtung 99.
 Wahrscheinlichkeitsgesetz 117.
 Wahrscheinlichkeitslehre 100, 109, 112, 114, 119, 145.
 — angewandte 110.
 — Erbmathematik als angewandte 106.
 — klassische 96, 97.
 — quantitative 96.
 Wahrscheinlichkeitsrechnung 145.

- Walterinnesia 228.
 — aegyptia 228.
 Wasserfieber 160, 162, 166, 173.
 Wasserkatastrophe 160.
 Wasserleptospiren 179, 187.
 WASSERMANN-Antigen 215.
 Wasserstrahl-Druckluftpumpe 280.
 — -Saugpumpe 277, 278.
 — Vakuumpumper 280.
 Wechselfieber 160.
 Weiberfieber 189.
 Weichfilter 275.
 WEIL-Diagnostik 201.
 — -Erkrankungen 171.
 — -Leptospire 162, 174, 182, 194, 195, 200, 202, 204, 205, 217, 220.
 — -Schlammfieber 176.
- WEIL-Spirochäte 162, 172.
 — -Typus 175.
 WEILSche Krankheit 217.
 Weltbild des Aristoteles 91.
 Wertbemessung 125.
 Wertbestimmung biologisch wirksamer Substanzen 124.
 Wirkung, diffusionssteigernde 374.
 Wirtszellen der E.-Stadien 42.
 Wismut 396.
 Workmens Compensation 218.
 Wundinfektion 269.
- X-bodies 28.
 Zellpermeabilität 374.
 Zentralwert 142.
- Zentralwert, Mutungsbereich für den 141.
 Zubringekrankheit 193.
 Zuckernährboden 512.
 Zufällige und kausalbedingte Ereignisse 100.
 Zufall 97, 98, 100.
 — oder Gesetz 89.
 — und Kausalität 103.
 — — bei Aristoteles 90.
 Zufallsbegriff 98.
 Zufallsmechanismus 97.
 Zwillingshoroskop 105.
 Zwillingspaar 112.
 Zwillingspathologie 115.
 Zwillingsstatistik 131.
 Zwischenform 77.
 Zygote 106.

Inhalt der Bände 1—24.

A. Namenverzeichnis.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Arnold, K. (München), Neuere Arbeiten über Variola und Vaccine, X, 367—487.
- Aykroyd, W. R., International vitamin standards and units, XIV, 376—381.
- Barros, Enrique, s. Elkeles, Gerhard und Enrique Barros, Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Baumgärtel, Traugott (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.
- Berger, Erwin (Basel), Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose, XII, 42—131.
- Blumenberg, W. (Breslau), Über den neuesten Stand der Epidemiologie der Weilschen Krankheit, XXII, 168—237.
- Blumenthal, G. (Berlin), Die experimentelle Erzeugung von Antikörpern, insbesondere von komplementbindenden Antikörpern in Blut und Liquor von Kaninchen, XV, 276—303.
- s. Otto, R. (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686 bis 715.
- Böhmer, K. (Kiel), Bang-Infektion des Menschen, XIII, 453—515.
- Breger, J. (Berlin), Fortschritte im Kampfe gegen die Geschlechtskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte, XVIII, 58—122.
- Brockmann, H. u. K. Maier (Göttingen), Chemie der Vitamine und Hormone, XX, 155—273.
- Bürgers, Th. J. (Königsberg), Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung, XVII, 231—306.
- Calmette, A., u. W. Schäfer (Paris), Über Tuberkulose-schutzimpfungen, IX, 54.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Coca, A. F., A critical review of investigations of allergic diseases, XIV, 538—560.
- Dahmen, Hans (Berlin), Beschälseuche, VI, 233—280.
- Die Lungenseuche des Rindviehs, VI, 281—304.
- Rotz, VII, 543—615.
- David, Hans, s. Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Dirscherl, W. (Frankfurt a. M.), Wirksame Eiweißkörper und Peptide, XXII, 347—379.
- Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.
- Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921, V, 71—274.
- Filtrierbare Virusarten, XVI, 121—208.
- Domagk, Gerhard (Wuppertal-Elberfeld), Die Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste, XIX, 308—351.
- Donath, Julius, und Karl Landsteiner, Über Kälte-hämoglobinurie, VII, 184 bis 228.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791—867.
- Eagles, G. Hardy (London), The in vitro cultivation of filterable viruses, XIII, 620—640.
- Eichbaum, Franz, s. Neisser, Max und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „oligodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.
- s. Neisser, Max und Fritz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die tuberkelbacillenähnlichen, säurefesten Saprophyten, XIV, 82—138.
- Nachtrag zu dem Beitrag, Die tuberkelbacillen-ähnlichen, säurefesten Saprophyten (XIV, 1933), XV, 756.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Elkeles, Gerhard (Berlin-Charlottenburg), Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zueinander, XI, 68—219.
- und Enrique Barros (Córdoba, Argentinien), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Ernst, W. (München), Neuere Arbeiten über Encephaliden bei Tieren, XII, 1—14.
- Fischl, V. (Prag), Fortschritte der Chemotherapie, XVII, 350—414.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1—27

- Fitzgerald, J. G., Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—30.
- Fleischmann, R. (Berlin), Über die Grundlagen der modernen Goldtherapie, XXIII, 125—193.
- Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackert, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Freudenberg, Karl (Berlin), Die Gesetzmäßigkeiten der menschlichen Lebensdauer, XV, 335—441.
- Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 2 bis 99.
- Fürst, Th. (München), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), IV, 204—248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143 bis 165.
- Trinkwasserversorgung u. Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, II, 109—142.
- Gay, Frederick P., Typhusimmunisierung, I, 231 bis 256.
- Geiger, Wilhelm, Typhuskämpfung im Südwesten des Reiches mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 1—42.
- Gennerich, Wilhelm (Kiel), Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege, II, 286—337.
- Gerlach, F. (Wien-Mödling), Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin, XI, 775—886.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationelle Massenernährung, III, 164—220.
- Gins, Heinrich A. (Berlin), Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung, XXI, 103—156.
- Gotschlich, Emil (Saarbrücken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber (Flecktyphus), II, 232—285.
- Gottstein, A. (Berlin), Die Seuchenkurve, XVI, 209 bis 225.
- Gottstein, Adolf (Berlin), Rechnende Epidemiologie, X, 189—270.
- Gottstein, Werner (Charlottenburg), Die Encephalitis lethargica, V, 394—474.
- Graetz, Fr. (Hamburg), Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen pathologischen Biologie, VI, 397 bis 591.
- Groß, H. (Hildesheim), Die Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, XIII, 516—558.
- Groth, A. (München), Die Gewinnung der Schutzpockenlymphe, X, 335—366.
- und H. O. Münsterer (München), Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität, XVII, 1—75.
- Gruber, Georg B. (Innsbruck), Trichinellen, Trichinose u. ihre Abwehr, VIII, 165 bis 265.
- Grumbach, A. (Zürich), Die Lehre von der fokalen Infektion, XV, 442—609.
- Gundel, M. (Heidelberg), Die Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen des Menschen, unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie, XII, 132—267.
- Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit und die moderne Tuberkulosebekämpfung, XIII, 1—169.
- Haagen, E. (Berlin), Die Züchtung des Variola-Vaccinivirus, XVIII, 193—250.
- Halle, W., und E. Pribram (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Happe, H., s. Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Haupt, H. (Dresden), Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern, IV, 397—432.
- (Leipzig), Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der Bakterien in der medizinischen Bakteriologie, XIII, 641 bis 712.
- (Leipzig), Zur Systematik der Bakterien (Die für Mensch und Tier pathogenen gramnegativen alkalibildenden Stäbchenbakterien), XVII, 175—230.
- s. Klimmer, M. und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 364—446 und 771—774.
- Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose, III, 113—163.
- Heine, Wilhelm (Gelsenkirchen), Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt, XXI, 157—268.
- Heinlein, H. (Köln), Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr, XX, 274—348.
- Herzfeld, E., und Klinger (Zürich), Neuere eivweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, Hygiene im Stellungskriege, II, 1 bis 108.
- Hirszfeld, L. (Warschau), Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, VIII, 367—512.
- Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—1933, XV, 54—218.
- Hueschmann, P. (Leipzig), Die Ätiologie der Influenza, V, 19—70.
- Jacono, J. (Neapel), Die allgemeine ärztliche Organisation in Italienisch-Ostafrika, XXIV, 149—158.
- Jena, Eduard (Berlin), Über die chemische Schutzwirkung der Haut, IX, 564.
- Jungeblut, Claus W. (Stanford U. S. A.), Die Bedeu-

- tung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und Immunität, XI, 1—67.
- Jusatz, H. J. (Berlin-Dahlem), Die Beeinflussung des Immunitätszustandes durch Vitamine, XIX, 464—497.
- Kallert, E. (Berlin), Die Konservierung von Fleisch durch Einfrieren, XXII, 308—346.
- Kallós, Paul u. Kallós-Deffner (Uppsala), Die experimentellen Grundlagen der Erkennung und Behandlung der allergischen Krankheiten, XIX, 178—307.
- Tuberkuloseallergie, XVII, 76—146.
- Kathe, J. (Breslau), Das Schlamm- oder Feldfieber, XXIV, 159—225.
- Kauffmann, E. (Kopenhagen), Die Salmonella-Gruppe mit besonderer Berücksichtigung der Nahrungsmittelvergifter, XV, 219—275.
- Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie, IV, 249 bis 281.
- Kikuth, Walter (Düsseldorf-Elberfeld), Die Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren, XIII, 559—619.
- und Lilly Mudrow (Wuppertal-Elberfeld), Die endotheliale Phase der Malaria-Parasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung, XXIV, 1—86.
- Kimmig, J. (Kiel), Die Chemotherapie der Kokkenerkrankungen mit Sulfonamiden. Vorwort von Prof. Dr. Vonkennel, XXIV, 396—462.
- Kitt, Theodor (München), Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugtiere, XII, 30—41.
- Die Leukomyelose der Hühner, XII, 15—29.
- Klieneberger, E. (Frankfurt), Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, XI, 499—555.
- Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der Kleinwohnung, XII, 719 bis 807.
- Klimmer, M., Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten Abortus, I, 143 bis 188.
- Klimmer, M. (Leipzig), Der neueste Stand der Forschung über das Bangsche Bacterium, XIII, 327—452.
- Beitrag zur Schutz- und Heilimpfung gegen die Tuberkulose, XIV, 1—81.
- und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 354—446 u. 771—774.
- Klinger, R. (Zürich), s. a. Herzfeld, E.
- Klobusitzky, D. von (Pécs, Ungarn und Sao Paulo, Brasilien), Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten Immunsera, XXII, 238—307.
- (Rio de Janeiro), Immunologische Eigenschaften der Schlangengifte, XXIV, 226—265.
- Klose, F. (Berlin), Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödem-erkrankung, IV, 1—20.
- Knöll, H. (Jena), Über Bakterienfiltration, XXIV, 266—364.
- Knorr, M. (Erlangen), Das Koch-Weeksche Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, VI, 350—396.
- Knorr, M. (Erlangen), Die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie, VII, 641—706.
- Koegel, A. (München), Die Leberegelkrankheit, VIII, 266—310.
- Kohlrausch, W. (Berlin-Charlottenburg), Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu Sportzwecken, X, 697—732.
- Kollath, W., Biologie der Vitamine und Hormone. Eine Studie über die Unterschiede von Vitaminforschung und Krankheitsforschung, XIV, 382—435.
- (Rostock), Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung, XXI, 269—337.
- Landsteiner, Karl (New York), s. Julius Donath-Wien.
- Lange, B. (Berlin), Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen, XVIII, 123—192.
- Lange, Bruno (Berlin), Die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub, IX, 237.
- Lange, C. (Berlin), Die Serodiagnose der Syphilis mit aktivem Serum, XV, 1—53.
- Lecompte du Nouÿ, P. (Paris), Les Aspects physico-chimiques de l'Immunité, XV, 304—334.
- Lehmann, G. (Dortmund), Die physiologischen Grundlagen der körperlichen Leistungsfähigkeit, XVII, 307 bis 349.
- Lehmann, Günther (Dortmund), Die Filterung der Atemluft und deren Bedeutung für Staubkrankheiten, XIX, 1—87.
- Lehmann, Walther (Hamburg), Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenerkrankungen, XI, 220—353.
- Scharlach und seine Beziehungen zur Streptokokken, XII, 640—718.
- Lerche, Martin (Berlin) und Heinz Rievel (Berlin), Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene, XXI, 1—25.
- Levaditi, C., État actuel de la Bismuthothérapie et de la Bismuthoprévention de la Syphilis, XIV, 297—328.
- Lewin, Carl (Berlin), Der Stand der ätiologischen Krebsforschung, VIII, 513—660.
- (München), VIII, 266—310.
- Löhr, Wilhelm (Kiel), Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, X, 488—560.
- Loewy, A. (Davos), Der heutige Stand der Physiologie des Höhenklimas, VIII, 311—366.
- Lubinski, Herbert (Breslau), Studie zur Serologie der Influenza, VII, 229—294.
- und Carl Prausnitz (Breslau), Lyssa, VIII, 1—164.
- Maier, K. (Göttingen) siehe Brockmann, H. u. Chemie der Vitamine und Hormone, XX, 155—273.

- Martini, E. (Hamburg), Verbreitung von Krankheiten durch Insekten, VII, 295 bis 542.
- Marxer, A. (Berlin), Die Immunisierung gegen Malleus IV, 383—396.
- Michalka, J. (Wien), Der heutige Stand der Diagnostik und Immunotherapie der Schweinepest, XIX, 127 bis 177.
- Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödeme der Haustiere, XI, 447—498.
- Mikulaszek, E. (Lwów), Bakterielle Polysaccharide, XVII, 415—496.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- Mudrow, Lilly, s. Walter Kikuth (Wuppertal-Elberfeld), Die endotheliale Phase der Malaria Parasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung, XXIV, 1—86.
- Münsterer, H. O. und A. Groth (München), Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität, XVII, 1—75.
- Munter, Hans, s. Otto.
- Neisser, Max (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „oligodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.
- Neumann, R. O. (Hamburg), Die animalischen (und vegetabilischen) Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, X, 1—188.
- Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedelungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
- Otto, R. (Berlin), Fortschritte der Fleckfieberforschung (Flecktyphus und endemische Fleckfieber, sowie ihnen nahestehende exanthematische Krankheiten), XV, 610—658.
- Otto, R. und G. Blumenthal (Berlin), Über den gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686—715.
- und Hans Munter (Berlin), Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), VI, 1 bis 102 und 592—611.
- Pesch, K. L. u. F. Raentsch (Prag), Die Bakteriophagotherapie, XXIII, 194—293.
- Peter, F. M. (Leverkusen), Die synthetischen Malariamittel, XIX, 88—126.
- Petruschky, J., Tuberkulose-Immunität, I, 189—218.
- Pfaffenberg, R. (Greifswald), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) in den Jahren 1931—1935, XVIII, 250 bis 331.
- Pfannenstiel, W. (Frankfurt a. M.), Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), VI, 103—232.
- Pfeiffer, R., Das Influenza-Problem, V, 1—18.
- Pfeiler, W. (Bromberg), Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten, III, 289.
- Poppe, Kurt (Charlottenburg), Neue Ergebnisse der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, V, 597 bis 697.
- Prausnitz, Carl (Breslau), s. Lubinski.
- Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, X, 271—334.
- Pribram, E., und W. Halle (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Prigge, R. (Frankfurt a. M.), Diphtherie-Schutzimpfung mit hochaktiven Impfstoffen, XXII, 1—68.
- Radochla, Raimund (Berlin), Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845 bis 1936), XXI, 46—102.
- Raentsch, F., s. K. L. Pesch (Prag) u. F. Raentsch (Berlin), Die Bakteriophagotherapie, XXIII, 194—293.
- Redetzky, Hermann (Berlin), Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von Seuchen vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, XII, 465—528.
- Reuter, M. (Nürnberg), Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, II, 668—747.
- Rievel, H. u. M. Lerche (Berlin), Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene, XXI, 1—25.
- Rigler, R. (Frankfurt a. M.), Über körpereigene Wirkstoffe, XVI, 74—98.
- Rondoni, P. (Milano), Protheinsynthese und Wachstum, XXIII, 1—63.
- Rothacker, A., Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweise parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), I, 423—459.
- Rott, F., Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, II, 561—621.
- Ruge, H. (Kiel) u. E. Röper (Altona), Der heutige Stand der Chagaskrankheit mit besonderer Berücksichtigung der Epidemiologie und der Übertragungsversuche auf Säugetiere, XIX, 352—463.
- Sachs, H. (Heidelberg), Antigenstruktur und Antigenfunktion, IX, 1.
- Sander, Fritz (Rostock), Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechselvorgänge, XXI, 338 bis 493.
- Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
- Schelling, H. v. (Berlin-Charlottenburg), Die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie, XXIV, 87—148.
- Schilling, Claus (Berlin), Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, IX, 124.

- Schilling, Cl. (Berlin), Malaria. (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.) XXIII, 294—324.
- Schlüter, W. (Marburg), Der Keuchhustenbacillus BORDET-GENGOU und das Keuchhustenproblem, XVIII, 1—57.
- Schmidt, H. (Marburg), Der Reynalsche Diffusionsfaktor, XXIV, 365—395.
- Schmidt, Richard (Nürnberg), Darstellung und chemischer Nachweis einiger kreislaufwirksamer Stoffe, XVI, 99—120.
- Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 bis 1919, IV, 310—328.
- Schnell, Walter (Halle), Die Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, XI, 701—770.
- Schnitzer, R. (Frankfurt a. M.), Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen Mikroorganismen, XIII, 227—326.
- Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Die Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Schoop, G., s. Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödeme der Haustiere, XI, 447—498.
- Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bacillenauscheidenden Menschen, III, 43—112.
- Schreiber, H., Über die Bedeutung von Schwefel in Form von SH- bzw. SS-Gruppen enthaltenden Stoffen für den Organismus, XIV, 271—296.
- Schubert, Hans (Königsberg i. Pr.), Über bakterielle Absterbekurven, XXII, 69 bis 137.
- Schultz, Edwin W. (Stanford University, U. S. A.), Die antigenen Eigenschaften der ultraviole Virusarten, IX, 184.
- Schütt, R. (Hamburg), Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von P. Mühlens, XXIII, 64 bis 124.
- Schweinburg, F. (Wien), Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung, XX, 1—154.
- Seelemann, M. (Kiel), Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen, XXIV, 463—549.
- Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166—231.
- Seiser, Adolf (Halle a. d. S.), Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, IX, 343.
- Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Simonson, Ernst (Frankfurt a. M.), Der heutige Stand der Physiologie des Gesamtstoffwechsels, IX, 385.
- Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395 bis 406.
- und W. M. M. Pilaar, Die Hygiene des Kraftfahrzeugwesens, XIV, 329—375.
- Sobernheim, G. (Bern), Die neueren Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität, VII, 133—183.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.
- (Breslau), Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, V, 751—790.
- Standfuß, Richard (Potsdam), Die Tierparatyphosen, XV, 659—755.
- Steiner, Gabriel (Heidelberg), Krankheitserreger und Gewebefund bei multipler Sklerose. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochäten, XII, 268 bis 464.
- Süpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
- Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533 bis 560.
- Teleky, Ludwig (Düsseldorf), Englische und amerikanische Untersuchungen über Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen, mit besonderer Berücksichtigung von gewerblichen und Bergwerksbetrieben, IX, 295.
- Trautwein, Karl (Insel-Riems), Maul- und Klauenseuche, X, 561—696.
- Ulsamer, Otto (Erlangen), Die Chlorung des Trink- und Abwassers, VIII, 661 bis 725.
- Vaughan, Victor C., Die Phänomene der Infektion, I, 372—394.
- Vonkennel, Vorwort zu J. Kimmig, Die Chemotherapie der Kokkenkrankungen mit Sulfonamiden, XXIV, 396.
- Wätjen, J. und Kl. Wasmuht (Halle a. S.), Über das Vorkommen von Influenzabacillen in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres, XXII, 138—167.
- Wasielewski, Th. v. (Rostock), Fortschritte der Coccidienforschung, VI, 305—349.
- und W. F. Winkler (Rostock), Das Pockenvirus, VII, 1—132.
- Wasmuht, Kl. s. J. Wätjen (Halle a. S.).
- Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
- (Wiesbaden): Über die Grundlagen der unspezifischen Therapie, XVI, 1—73.
- Weisbach, W., Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis, VII, 616—640.
- Weise, G., s. Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der Kleinwohnung, XII, 719—807.
- Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
- Winkler, W. F., s. Th. v. Wasielewski.

- Winterstein, A. und K. Schön, Chemie der Vitamine und Hormone, XIV, 436—537.
- Wolff, Georg (Berlin), Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion, V, 532—596.
- Zeiss, Heinz (Berlin), Typhus, Boden und Wasser, XXI, 26—45.
- Zeiss, Heinz (Hamburg), Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, V, 698—750.
- Zernik, F., Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete der schädlichen Gase und Dämpfe, XIV, 139—270.
- Zipf, K. (Königsberg i. Pr.), Körper-eigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin), XX, 349—381.
- Zironi, A., Die Theorie der spezifischen Überempfindlichkeit bei Infektionen, XIV, 561—617.
- Zironi, A. (Mailand), Über die spezifische Überempfindlichkeit bei bösartigen Geschwülsten, XVII, 147 bis 174.
- Zlocisti, Theodor (Berlin-Südende), Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers (Die Weil-Felixsche Reaktion), IV, 100—203.

B. Sachverzeichnis.

- Abdominaltyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388—394.
- Abfallstoffe, Beseitigung ders. im Felde und Trinkwasserversorgung, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Abortus, spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten, M. Klimmer, I, 143 bis 188.
- Absterbekurven. Über bakterielle, Hans Schubert (Königsberg/Pr.), XXII, 69—137.
- Abwasserchlorung, s. Chlorung.
- Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, A. Seiser, IX, 343.
- Acetylcholin:
— Histamin und — körpereigene Wirkstoffe, K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381.
- Adenosintriphosphorsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Agglutination bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Allergie, s. Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.
- Allergien, Malaria. —, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen, Cl. Schilling (Berlin), XXIII, 294—324.
- Allergische Krankheiten, kritische Übersicht der Forschungen über, Arthur F. Coca (New York), XIV, 538—560.
- — experimentelle Grundlagen der Erkennung und Behandlung, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XIX, 178—307.
- Allergische Reaktion durch bakterielle Polysaccharide, s. Polysaccharide.
- Amöben, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.
- Anaphylaxieforschung von 1914—1921, R. Doerr (Basel), V, 71—274.
- Animalische Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Ankylostomiasis, Epidemiologie und Bekämpfung in der Welt, W. Heine (Gelsenkirchen), XXI, 157 bis 268.
- Antigene, s. Organantigene.
- Antigene Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, E. Schultz, IX, 184.
- Antigeneigenschaften bakterieller Polysaccharide, s. Polysaccharide.
- Antigenfunktion und Antigenstruktur, H. Sachs, IX, 1.
- Antigenstruktur und Antigenfunktion, H. Sachs, IX, 1.
- Antikörper, Die experimentelle Erzeugung von —, insbesondere von komplexbindenden Antikörpern im Blut und Liquor von Kaninchen, G. Blumenthal (Berlin), XV, 276 bis 303.
- Antikörperbildung, s. Variolavaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 153—163.
- Arbeit s. Leistungsfähigkeit.
- Arzneifestigkeit, Die spezifische — der pathogenen Mikroorganismen, R. Schnitzer (Frankfurt a.M.), XIII, 227—326.
- Ascorbinsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Aspects physico-chimiques de l'Immunité, P. Lecomte du Nouty (Paris), XV, 304 bis 334.
- Atemluft, Filterung und deren Bedeutung für Staubkrankheiten, G. Lehmann, XIX, 1—87.
- Atmungsferment:
— „zweites“ (Warburg), s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Augenerkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363—364.
- Bacillen, Die Bedeutung der anaeroben — als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Bacillenausscheider, Typhus- und Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Bakterielle Erkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—407, 419.
- Bakterielle Polysaccharide, E. Mikulászek (Lwów), XVII, 415—496.

- Bakterien, s. a. Mikroorganismen.
- Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28—142.
 - akzessorische Stoffe für, M. Knorr (Erlangen), VII, 660—698.
 - hämophile, M. Knorr (Erlangen), VII, 675—689.
 - Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der —, H. Haupt (Leipzig), XIII, 641—685.
 - Zur Systematik der —, H. Haupt (Leipzig), XVII, 175—230.
- Bakterienfiltration, Über — (H. Knöll, Jena), XXIV, 266—364.
- Bakterienformen, Die atypischen — unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechselforgänge, F. Sander (Rostock), XXI, 338—493.
- Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungs-gänge, E. Klieneberger (Frankfurt), XI, 499—555.
- Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenkrankungen, Walthar Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Bakteriophagentherapie, K. L. Pesch (Prag) u. F. Raetsch (Berlin), XXIII, 194—294.
- Bakteriophagie (d'Hérellesches Phänomen), Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Bandwürmer, s. Würmer.
- Bang-Infektion des Menschen, K. Böhmer (Kiel), XIII, 453—515.
- Bangsche Bacterium, Der neueste Stand der Forschung über das — —, Martin Klimmer (Leipzig), XIII, 327—452.
- Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren, Walter Kikuth (Düsseldorf-Elberfeld), XIII, 559—619.
- Bauchhöhle, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der — des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Bauchorgane, s. Bauchhöhle.
- Bergwerksbetriebe, s. Temperatur und Feuchtigkeit, IX, 295.
- Beschälseuche, Hans Dahmen (Berlin), VI, 233 bis 280.
- Bevölkerung, Krieg und, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Biologie, Bedeutung der statischen Methodik für die — (H. v. Schelling, Berlin), XXIV, 87—148.
- Blattern, Infektionsweg bei den, und das Kreisen des Variola-Vaccinevirus im Körper, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 51—59.
- Blut, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 277—281.
- s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Blutflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—349.
- Blutgruppenforschung, s. Konstitutionsserologie.
- Boden und Wasser, Typhus, H. Zeiss (Berlin), XXI, 26—45.
- Botulismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 369.
- Calmette-Guérinsche Schutzimpfung, s. Tuberkulose-schutzimpfung.
- Carcinom, s. a. Geschwülste.
- s. a. Krebsforschung.
- Carrionsche Krankheit, s. Ver-ruga peruviana.
- Cerebrospinalmeningitis, epidemische, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405—406.
- Chagaskrankheit, heutiger Stand mit besonderer Berücksichtigung der Epidemiologie und der Übertragungsversuche auf Säugetiere, H. Ruge (Kiel) u. E. Röper (Altona), XIX, 352—463.
- Chemie der Vitamine und Hormone, H. Brockmann und K. Maier (Göttingen), XX, 155—273.
- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Fortschritte der —, V. Fischl (Prag), XVII, 350 bis 414.
- Chlorung des Trink- und Abwassers, Otto Ulsamer (Erlangen), VIII, 661—725.
- Cholera, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394—395.
- Coccidienforschung, Fortschritte der, Th. v. Wasielewski (Rostock), VI, 305 bis 349.
- CO-Ferment der Milchsäureoxydation, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Colibacillen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Cytochrom, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Darmflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Denguefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 360—361.
- Dermovaccine, Neuro- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Desinfektion, Improvisation ders. im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165.
- Desinfektion, s. a. Hitzedesinfektion.
- D'Herellesches Phänomen, Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Diagnostik und Immunotherapie der Schweinepest, heutiger Stand, J. Michalka (Wien), XIX, 127 bis 177.
- Diphtherie, Epidemiologie der — und aktive Schutzimpfung, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231 bis 306.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Diphtheriebacillen, s. Bakterien.
- Diphtherieschutzimpfung, aktive, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.

- Diphtherieschutzimpfung, mit hochaktiven Impfstoffen, R. Prigge (Frankfurt a. M.), XXII, 1—68.
- Disposition für Impftumoren, s. Geschwülste.
- Dourine, s. Beschläuseche.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien), II, 338—375.
- Einfrieren, Die Konservierung von Fleisch durch —, E. Kallert (Berlin), XXII, 308—346.
- Einschlußkörperchen: — Virusarten, filtrierbare s. d.
- Eitererreger, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 406—407.
- Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282 bis 309.
- Eiweißkörper, Wirksame, und Peptide, W. Dirscherl (Frankfurt a. M.), XXII, 347—379.
- Eiweißtherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Eiweißzufuhr, morphologische Veränderungen durch parenterale —, H. Heinlein (Köln), XX, 274—348.
- Elementarkörperchen: — Virusarten, filtrierbare s. d.
- Encephalitiden, Neuere Arbeiten über — bei Tieren, W. Ernst, XII, 1—14.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231—306.
- rechnende, A. Gottstein (Berlin), X, 189—270.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 435—460.
- und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt, W. Heine (Gelsenkirchen), XXI, 157—268.
- Epitheliosis desquamativa, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Feldfieber, Das Schlamm- oder — (J. Kathe, Breslau) XXIV, 149—225.
- Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516 bis 558.
- Feuchtigkeit und Temperatur, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Fiebertherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Filarien, s. Würmer.
- Filterable viruses, The in vitro cultivation of — —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.
- Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik, Theodor Zlocisti (Berlin-Südende), IV, 100—203.
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom, Emil Gottschlich (Saarbrücken), II, 232—285.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Weil-Felixsche Reaktion.
- Fleckfieberforschung, Fortschritte der —, R. Otto (Berlin), XV, 610—658.
- Flecktyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—375.
- Fleisch, Die Konservierung von — durch Einfrieren, E. Kallert (Berlin), XXII, 308—346.
- Fleischvergiftung, Paratyphus — und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- Flußfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 417.
- Fortschritte der Fleckfieberforschung, R. Otto (Berlin), XV, 610—658.
- Frambösie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355.
- Fünftagefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 375—378.
- s. Quintanaforschung.
- Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—876.
- Galt, Der gelbe — der Rinder, s. Streptokokkenmastitis.
- Gasbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- s. Wundinfektionen.
- Gase und Dämpfe, schädliche, F. Zernik (Würzburg), XIV, 139—270.
- Gasödem der Haustiere, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Gasödemerkrankung Ätiologie und spezifische Behandlung, F. Klose (Berlin), IV, 1—20.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott, II, 561—621.
- Gelbfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 356—359.
- Generationswechselvorgänge, Problem bakterieller —, F. Sander (Rostock), XXI, 338—493.
- Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der Physiologie des, E. Simonson, IX, 385.
- Geschlechtskrankheiten, Fortschritte im Kampfe gegen — unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte, J. Breger (Berlin), XVIII, 53—122.
- im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
- Geschwülste, bösartige, Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie, G. Domagk (Wuppertal) XIX, 308—351.
- bösartige, Über die spezifische Überempfindlichkeit, A. Zironi (Mailand), XVII, 147—174.
- s. a. Krebsforschung.
- Gesetzmäßigkeiten, Die — der menschlichen Lebensdauer, K. Freudenberg (Berlin), XV, 335—441.
- Giftstoffe, Fermente und — der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
- Gliederfüßler, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306—308.
- Goldtherapie, Über die Grundlagen der modernen —, R. Fleischmann (Berlin), XXIII, 125—193.
- Gonokokken, s. Bakterien.
- Gruppenforschung in der Pathologie, s. Konstitutionsserologie.

- Hämoglobinurie, s. Kälte-hämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—223.
- s. Marschhämoglobinurie, VII, 220—221.
- paralytische, VII, 221.
- Haemopoietin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—1933, L. Hirszfeld (Warschau), XV, 54 bis 218.
- Haustiere, Gasödeme der —, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Haut, chemische Schutzwirkung der, E. Jena, IX, 564.
- Hautkrankheiten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Hefezellen, Vitaminbedarf der, M. Knorr (Erlangen), VII, 651—660.
- Heilsera, Standardisierung von —, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.
- Herelle, s. Bakteriophagie.
- Hexosederivate, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Histamin:
- Behandlung mit, s. Unspezifische Therapie.
- und Acetylcholin, K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381.
- Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.
- Höhenklima und seine Physiologie, A. Loewy (Davos), VIII, 311—366.
- Hormone, Biologie der Vitamine und, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435.
- Chemie der Vitamine und, H. Brockmann und K. Maier (Göttingen), XX, 155—273.
- — — Winterstein u. Schön (Heidelberg), XIV, 436 bis 537.
- Hundwut, s. Lyssa.
- Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, Walter Schnell (Halle), XI, 701 bis 770.
- Hygiene im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.
- soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
- Hygienisches Laboratorium des „United Staates Public Health Service“, seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
- Immunisierung gegen Diphtherie, s. Schutzimpfung.
- gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383—bis 396.
- Immunität bei bösartigen Geschwülsten, siehe Geschwülste.
- Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und —, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- Malaria, Allergien, besonders —, bei Malaria und anderen Plasmodiosen, Cl. Schilling (Berlin), XXIII, 294—324.
- praktische Bedeutung derselben für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 578—579.
- s. Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.
- vaccinale und Vaccination, Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der, A. Groth und H. O. Münsterer (München), XVII, 1—75.
- s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.
- Vererbung der, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 166 bis 169.
- Immunitätslehre, Neuere, eiweiß-chemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- Immunitätszustand, Beeinflussung durch Vitamine, H. J. Jusatz (Berlin-Dahlem) XIX, 464—497.
- Immunotherapie und Diagnostik der Schweinepest, heutiger Stand, J. Michalka (Wien) XIX, 127—177.
- Immunsera, Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten —, D. v. Klobusitzky (Pécs, Ungarn und Sao Paulo, Brasilien), XXII, 238—307.
- Impfschutz, sein Wesen im Lichte der neueren Forschungen, Karl Süpfle, I, 407—422.
- Impfstoff, Desinfektion des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 71—83.
- Virulenzprüfung des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Impfstoffbereitung, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 59—87.
- Impfstoffe, Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und —, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- hochaktive, Diphtherie-Schutzimpfung mit —, R. Prigge (Frankfurt a. M.), XXII, 1—68.
- Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und Staub, B. Lange, IX, 237.
- Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die — und Immunität, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- Die Lehre von der fokalen —, A. Grumbach (Zürich), XV, 442—609.
- die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372—394.
- Infektionen, s. Überempfindlichkeit.
- Infektionserreger, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als — in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Infektionskrankheiten, s. Chemotherapie, Fortschritte der —.
- Infektionstherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Influenzaätiologie (s. a. Influenzaproblem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19—70.

- Influenzabacillen, Über das Vorkommen von — in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres, J. Wätjen und Kl. Wasmuth (Halle a. S.), XXII, 138—167.
- Influenzaproblem, R. Pfeiffer (Breslau), V, 1—18.
- Influenzavaccine, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 288—290.
- Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 295—542.
- Italienisch-Ostafrika, Die allgemeine ärztliche Organisation in — (J. Jacopo, Neapel) XXIV, 149—158.
- Kala-Azar, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 334—343.
- Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Kaninchenhornhaut, s. Vaccineepitheliose.
— s. Variolaepitheliose.
- Keuchhustenbacillus Bordet-Gengou und das Keuchhustenproblem, W. Schlüter (Marburg), XVIII, 1 bis 57.
- Kleinwohnung, Die Hygiene der —, H. Kliewe und G. Weise, XII, 719—807.
- Koch-Weeks-Bacillen:
— s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 276—277.
— s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364.
- Koch-Weeksches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
- Körpereigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin), K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381.
- Kokkenkrankungen, Die Chemotherapie der — mit Sulfonamiden (J. Kimmig, Kiel), XXIV, 396—462.
- Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
— s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 281—288.
- Konservierung von Fleisch durch Einfrieren, E. Kallert (Berlin), XXII, 308 bis 346.
- Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, L. Hirsfeld (Warschau), VIII, 367 bis 512.
- Kraftfahrwesen, Hygiene des, Sleeswijk u. Pilaar (Delft), XIV, 329—375.
- Krankheiten, allergische, experimentelle Grundlagen der Erkennung und Behandlung, P. Kallós u. L. Kallós-Deffner, XIX, 178 bis 307.
- Krankheitsforschung, Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und —, W. Kollath (Rostock), XXI, 269 bis 337.
- Kratzer, s. Würmer.
- Krebsforschung, Stand der ätiologischen, Carl Lewin (Berlin), VIII, 513—660.
- Kreislaufwirksame Stoffe:
— Darstellung und chemischer Nachweis, Richard Schmidt (Nürnberg), XVI, 99—120.
- Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
— Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit u. Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Kriegsgefangene in Deutschland, Hygiene ders., G. Seiffert, II, 166—231.
- Kriegsseuchen, Übersicht über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, O. Solbrig (Breslau), V, 751—790.
- Kuhpockenerreger, Menschen- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—36.
- Lebensdauer, Die Gesetzmäßigkeiten der menschlichen —, K. Freudenberg (Berlin), XV, 335—441.
- Lebensmittelhygiene, Aufgaben des Tierarztes in der —, M. Lerche (Berlin) und H. Rievel (Berlin), XXI, 1—25.
- Leberegelkrankheit, A. Koege (München), VIII, 266 bis 310.
- Lehre, Die — von der fokalen Infektion, A. Grumbach (Zürich), XV, 442—609.
- Leishmaniosen, Heutiger Stand unserer Kenntnis über viscerale —, (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von P. Mühlens, R. Schütt (Hamburg), XXIII, 64—124.
- Leistungsfähigkeit, körperliche, physiologische Grundlagen der —, G. Lehmann (Dortmund), XVII, 307—349.
- Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275 bis 328.
- Lepra, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), s. Serodiagnostik.
— s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 400—404.
- Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Leukomyelose der Hühner, Theodor Kitt, XII, 15—29.
- Lues, s. a. Syphilis.
— Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der —, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
- Luesnachweis, serologischer, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Lungeneigel, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 414.
- Lungenseuche des Rindviehs, Hans Dahmann (Berlin), VI, 281—304.
- Lymphe, bakteriologische Untersuchung der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 69—71.
- Lymphoblastosen, Leukämien, und Myeloblasten der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Lysin, bakteriophages, s. Bakteriophagie.
— im Hämoglobinurieblute, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 187—190.
- Lyssa, Herbert Lubinski und Carl Prausnitz (Breslau), VIII, 1—164.

- Malaria, (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen. Cl. Schilling (Berlin), XXIII, 294—324.
- und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325.
- Malariabehandlung der progressiven Paralyse, s. Unspezifische Therapie.
- Malariamittel, synthetische, F. M. Peter, XIX, 88—126.
- Malariaparasiten, Die endotheliale Phase der — und ihre theoretische und praktische Bedeutung, W. Kikuth u. L. Mudrow (Wuppertal-Elberfeld) XXIIV, 1—86.
- Malleinreaktion, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 559 bis 562.
- Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383—396.
- Maltafieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- Massenernährung, rationelle, Alfred Gigon (Basel), III, 164—220.
- Maul- und Klauenseuche, K. Trautwein (Insel-Riems), X, 561—696.
- Medinawurm, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 413—414.
- Meningokokken, s. Bakterien.
- Metalltherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Metallwirkung, Die „oligodynamische —“ in Theorie und Praxis, Max Neisser (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), XIII, 170—226.
- Mikroorganismen, s. a. Bakterien.
- Die spezifische Arzneyfestigkeit der pathogenen — R. Schnitzer (Frankfurt a. M.), XIII, 227—326.
- Milzbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 399—400.
- Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.
- Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr, H. Heinlein (Köln), XX, 274—348.
- Multiple Sklerose, Krankheits-erreger und Gewebefund bei — —. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei — — und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- Myeloblastosen, Leukämien, Lymphoblastosen und — der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Nahrungsmittel, Die animalischen (und vegetabilischen) — und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Nahrungsmittelvergifter, Die Salmonella-Gruppe mit besonderer Berücksichtigung der —, F. Kauffmann (Kopenhagen), XV, 218 bis 275.
- Neuro- und Dermovaccine, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Neusiedlungen, Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung ders. und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, H. Chr. Nußbaum (Hannover), IV, 329—382.
- Ödem, malignes, s. Gasödem-erkrankung, Wundinfektionen.
- Omegastoff, s. Wirkstoffe körpereigene.
- Organantigene und ihre biologische Spezifität in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Friedrich Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- Orientbeule, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 344—349.
- Papageienkrankheit in den Jahren 1931—1935, R. Pfaffenberg (Greifswald), XVIII, 250—331.
- Papageienkrankheit, s. Psittacosis.
- Pappataciefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 361—363.
- s. Malaria.
- Paralyse, progressive: — Malariabehandlung, s. Unspezifische Therapie.
- Parasiten, s. a. Bartonellen.
- Paratyphaceen-Tierkrankheiten, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Typhus und —, Verbreitung durch das Wasser (1845—1936), R. Rodachla (Berlin), XXI, 46—102.
- Parenterale Verdauungsvorgänge, s. Verdauungsvorgänge, Organantigene.
- Pellagra, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 370—371.
- Peptide, Wirksame Eiweißkörper und —, W. Dirschler (Frankfurt a. M.), XXII, 347—379.
- Peripneumonie des Rindviehs, s. Lungenseuche.
- Perlsucht, s. a. Rindertuberkulose.
- Pest, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—387.
- Pfeiffers Influenzabacillus u. das Koch-Weekssche Bacterium, s. Koch-Weekssches Bacterium.
- Pferdeseuche, venerische, s. Beschälseuche.
- Phlebotomen, s. Orientbeule.
- Physiologie des Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der, E. Simonson, IX, 385.
- Piroplassen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 415.
- Plasmodien, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325, 415.

- Plasmodiosen, Malaria. Allergien, besonders Immunität bei Malaria und anderen — Cl. Schilling (Berlin), XXIII, 294—324.
- Pleuropneumonia contagiosa bovum, s. Lungenseuche.
- Pneumokokken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Pneumokokkeninfektionen, Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der — des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie, M. Gundel, XII, 132—267.
- Pocken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364—365.
- Pockendiagnose, morphologische, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 94—106.
- Pockenformen, leichte, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 47—51.
- Pockenimmunität, Wesen der, G. Sobernheim, VII, 169 bis 176.
- Pockenpustelinhalt, spezifische Gebilde im, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 95—98.
- Pockenvirus, Abarten des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—51.
- Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler (Rostock), VII, 1—132.
- Poliomyelitis anterior in Amerika, neuere Forschungen, J. G. Fitzgerald, I, 219 bis 230.
- Poliomyelitis anterior s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 366—369.
- Polmonera, s. Lungenseuche.
- Polysaccharide, bakterielle, E. Mikulaszek (Lwów), XVII, 415—496.
- Präcipitation bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Proteinkörpertherapie, Grundlagen der, Paul Kaznelson (Prag), IV, 249 bis 281.
- Unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der, Martin Claus (Berlin), V, 329 bis 393.
- Protheinsynthese und Wachstum, P. Rondoni (Milano), XXIII, 1—63.
- Proteus vulgaris Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiss (Hamburg), V, 698—750.
- Protoplasmaaktivierung, s. Unspezifische Therapie.
- Protozoen- und Spirochätenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, Gerhard Elkeles und Enrique Barros, XII, 529—639. — Die — in den Jahren 1931—1935, R. Pfaffenberg (Greifswald), XVIII, 250 bis 331.
- Quintanaforschung, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
- Rauschbrand, s. a. Gasödeme.
- Recurrans, s. Malaria.
- Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung, W. Kollath (Rostock), XXI, 269—337.
- Reiztherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Retikuloendotheliales System, Die Bedeutung des — — für die Infektion und Immunität, Claus W. Jungelblut, XI, 1—67.
- Revaccination, Antikörper und, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 164—166.
- Reynalsche Diffusionsfaktor, Der (H. Schmidt, Marburg), XXIV, 365—394.
- Rheumatismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365.
- Rickettsiosen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—378, 417—419.
- Rinder, Lungenseuche der, s. Lungenseuche.
- Rindertuberkulose, Bekämpfung der, H. Haupt (Dresden), IV, 397—432.
- Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 543—615.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- s. a. Malleus.
- Rückfallfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—355.
- Ruhr, bacilläre, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 395—398.
- Säugetiere, Epidemiologie und Übertragungsversuche der Chagaskrankheit auf, H. Ruge (Kiel) u. E. Röper (Altona), XIX, 352—463.
- Säuglingsschutz, s. Geburtenhäufigkeit usw.
- Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Säurefeste Saprophyten, Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), XIV, 82—138.
- Salmonella-Gruppe, Die, mit besonderer Berücksichtigung der Nahrungsmittelvergifter, F. Kauffmann (Kopenhagen), XV, 218 bis 275.
- Saprophyten, Die tuberkelbacillen-ähnlichen, säurefesten —. Nachtrag zu Bd. XIV, 1933, Eichbaum, XV, 754.
- Scharlach und seine Beziehungen zu Streptokokken, Walther Lehmann, XII, 640—718.
- Schizotrypanum, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 332—334.
- Schlafkrankheitsbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 331—332.
- Schlamm, Abwasserreinigung mit belebtem, A. Seiser, IX, 343.
- Schlamm- oder Feldfieber (J. Kathe, Breslau), XXIV, 159—225.
- Schlangengifte, Immunologische Eigenschaften der — (D. v. Klobusitzky, Rio de Janeiro) XXIV, 226—265.
- Schulgesundheitspflege, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit beson-

- derer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221—223.
- Schutzimpfung, aktive und Epidemiologie der Diphtherie, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231 bis 306.
- Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven — gegen Tuberkulose, Erwin Berger, XII, 42—131.
- gegen Diphtherie, Stand der aktiven, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
- der Hunde gegen Wut, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556 bis 636.
- gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der —, H. A. Gins (Berlin), XXI, 103—156.
- Schutzpockenlymphe, Die Gewinnung der —, A. Groth (München), X, 335—366.
- Schutzwirkung, chemische, der Haut, E. Jena, IX, 564.
- Schutz- und Heilimpfung gegen Tuberkulose, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
- Schwefel, Bedeutung für den Organismus, Helmuth Schreiber (Breslau), XIV, 271—296.
- Schweinepest, heutiger Stand der Diagnostik und Immunotherapie, J. Michalka (Wien), XIX, 127—177.
- Serodiagnose, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 562 bis 578.
- der Syphilis mit aktivem Serum, C. Lange (Berlin), XV, 1—53.
- Serodiagnostik, Augenblicklicher Stand der — der Lues, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
- der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), zusammenfassende Studie über ihre Ergebnisse, W. Pfannenstiel (Frankfurt a. M.), VI, 103—232.
- Serologie der Influenza, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Serologische Reaktionen, Die Standardisierung von Heilseren, — — und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Serologischer Luesnachweis, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Serumreaktionen, spezifische durch bakterielle Polysaccharide, s. Polysaccharide.
- Seuchen, Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von — vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, Hermann Redetzky, XII, 465—528.
- Seuchenbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 460—462.
- Seuchenkurve, A. Gottstein (Berlin), XVI, 209—225.
- Sklerose, Krankheitserreger und Gewebefund bei multipler —. Vergleichend-histologisch - parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- multiple, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 359—360.
- Sommerdiarrhöen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 398—399.
- Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—867.
- Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Fr. Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Sleswijk, I, 395—406.
- Spirochäten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—360, 416.
- Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Spirochätosen, Vergleichend-histologisch - parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen —, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Sportzwecke, Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu —, W. Kohlrausch (Berlin-Charlottenburg), X, 697—732.
- Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Staphylokokken, Fermente und Giftstoffe der —, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
- Statische Methodik, Bedeutung der — für die Biologie (H. v. Schelling, Berlin), XXIV, 87—148.
- Staubkrankheiten, Bedeutung der Filterung der Atemluft durch, G. Lehmann, XIX, 1—87.
- Staub- und Tröpfcheninfektion auf dem Luftwege. B. Lange, IX, 237.
- Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
- Stoffwechsel, Bedeutung für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste, G. Domagk (Wuppertal), XIX, 308—351.
- Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen (M. Seelemann, Kiel), XXIV, 463 bis 549.
- Scharlach und seine Beziehungen zu —, Walther Lehmann, XII, 640—718.
- Streptokokkenkrankungen, Bakteriologie und Klinik der —, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, M. Klimmer und H. Haupt (Leipzig), XI, 364—446 und Nachtrag 771—774.
- Syphilis, Sero-Diagnose der — mit aktivem Serum, C. Lange (Berlin), XV, 1—53.
- Kältehämoglobinurie und, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 214—218.

- Syphilis, Wismutbehandlung und -bekämpfung, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
- Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
- Temperatur und Feuchtigkeit, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Therapie, s. Chemotherapie.
- unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
- Tierarzt, Aufgaben des — in der Lebensmittelhygiene, M. Lerche (Berlin) und H. Rievel (Berlin), XXI, 1—25.
- Tierkrankheiten durch, Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- bakterielle, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten, durch E. Martini, VII, 419.
- Tierparatyphosen, Die, Rich. Standfuß (Potsdam), XV, 659—753.
- Tierpocken, Erreger der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 36—43.
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
- Tollwutforschung, neuere Ergebnisse der, F. Schweinburg (Wien), XX, 1 bis 154.
- Trachom, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr, Georg B. Gruber (Innsbruck), VIII, 165—265.
- Trinkwasserchlorung, s. Chlorung.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109 bis 142.
- Tröpfchen- und Staubinfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Tropen, Impfstoffbereitung in den, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 62—65.
- Trypanosomen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—332, 415—416.
- Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.
- Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
- Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der — unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen, B. Lange (Berlin), XVIII, 123—192.
- praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen —, Erwin Berger, XII, 42—131.
- Tuberkulose-Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
- Schutz- und Heilimpfung gegen, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
- Tuberkulose, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik, — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Tuberkulosebekämpfung, s. Tuberkulosesterblichkeit.
- Tuberkuloseschutzimpfungen, A. Calmette und W. Schäfer, IX, 54.
- mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Tuberkulosesterblichkeit, Die Ursachen des Rückgangs der — und die moderne Tuberkulosebekämpfung, M. Gundel (Heidelberg), XIII, 1—169.
- Tularämie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388.
- Typhus, Boden und Wasser, H. Zeiß (Berlin), XXI, 26 bis 45.
- Typhus und Paratyphus, Verbreitung durch das Wasser (1845—1936), R. Radochla (Berlin), XXI, 46 bis 102.
- Typhusausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches, Geiger (Straßburg), III, 1—42.
- Typhusimmunsierung, Frederick P. Gay, I, 231—256.
- Typhus-Coligruppe s. Bakterien.
- Theorie der spezifischen — bei Infektionen, Amilcare Zironi (Mailand), XIV, 561 bis 617.
- Überempfindlichkeit, spezifische bei bösartigen Geschwülsten, A. Zironi (Mailand), XVII, 147—174.
- Ultraviole Virusarten, antigene Eigenschaften der, E. Schultz, IX, 184.
- „United Staates Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Unspezifische Therapie: — Grundlagen der, Wolfgang Weichardt (Wiesbaden), XVI, 1—73.
- Vaccination und vaccinale Immunität, Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der, A. Groth und H. O. Münsterer (München), XVII, 1—75.
- Vaccine, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- Neuere Arbeiten über Variola und —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Vaccinebehandlung: — nichtspezifische, s. Unspezifische Therapie.
- Vaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 87—91.
- Variola, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- Variola und Vaccine, Neuere Arbeiten über —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski

- und W. F. Winkler, VII, 91—94.
- Variola- und Vaccineimmunität, Wesen der, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.
- -Vaccineerreger, Generalisation des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 55—59.
- Die Züchtung des —, E. Haagen (Berlin), XVIII, 193—250.
- Variola-Vaccinevirus, Resistenz des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 65—69.
- Verdauungsvorgänge, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), A. Rothacker, I, 423—459.
- Verruga peruviana, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365—366, vgl. a. Bartonellen.
- Veterinärmedizin, Chemotherapie in der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Veterinärpolizei, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 579 bis 580.
- Virulenzprüfung des Impfstoffes, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Virusarten, antigene Eigenschaften der ultraviolelen, E. Schultz, IX, 184.
- filtrierbare, R. Doerr (Basel), XVI, 121—208.
- Viruses, The in vitro cultivation of filterable —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.
- Virusforschung, Neuere Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung, H. A. Gins (Berlin), XXI, 103—156.
- Vitamine, Beeinflussung des Immunitätszustandes durch, H. J. Jusatz (Berlin-Dahlem) XIX, 464—497.
- Biologie der — und Hormone, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435.
- Chemie der — und Hormone, Winterstein und Schön (Heidelberg), XIV, 436—537.
- Internationale Standards und Einheiten, W. R. Aykroyd (Genf), XIV, 376 bis 381.
- und Hormone, Chemie der —, H. Brockmann und K. Maier (Göttingen), XX, 155—273.
- Vitamingedanke, Entwicklung des, in der Bakteriologie, M. Knorr (Erlangen), VII, 641—706.
- Volksschulhausneubau, Die Hygiene im modernen —, Walter Schnell (Halle), XI, 701—770.
- Wachstum, Protheinsynthese und —, P. Rondoni (Milano), XXIII, 1—63.
- Wasser, Verbreitung des Typhus und Paratyphus durch das — (1845—1936), R. Radochla (Berlin), XXI, 46—102.
- Typhus, Boden und, H. Zeiss (Berlin), XXI, 26—45.
- Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Fleckfieber.
- Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, IV, 21 bis 99.
- — Über den neuesten Stand der Epidemiologie der —, W. Blumenberg (Breslau), XXII, 168—237.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355—356.
- Wirkstoffe, körpereigene, R. Rigler (Frankfurt a. M.), XVI, 74—98.
- — (Histamin und Acetylcholin), K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349 bis 381.
- Wismut, Therapie und Prophylaxe der Syphilis, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
- Wolhynisches Fieber, s. Quintanaforschung.
- Wundinfektionen, anaerobe, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Würmer, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 299—306, 413 bis 414.
- Wurmeier, mechanische Verbreitung von, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg) VII, 306.
- Wurmkrankheiten, s. Chemotherapie, Fortschritte der —.
- Wut, Die Schutzimpfung der Hunde gegen —, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556—636.
- Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung, Redox-Potentiale, W. Kollath (Rostock), XXI, 269—337.

SONDERABDRUCK AUS
**ERGEBNISSE DER HYGIENE BAKTERIOLOGIE IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON
PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT, WIESBADEN

VIERUNDZWANZIGSTER BAND

(VERLAG VON JULIUS SPRINGER-BERLIN 1941)

W. KIKUTH UND LILLY MUDROW
DIE ENDOTHELIALE PHASE
DER MALARIAPARASITEN UND IHRE
THEORETISCHE UND PRAKTISCHE BEDEUTUNG

MIT 20 ABBILDUNGEN

NICHT IM HANDEL

Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Inhalt des 20. Bandes.

1937. IV und 411 Seiten. RM. 66.—

- | | |
|--|--|
| Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung. Von Dr. F. Sch Weinburg. | Körperelogene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin). Von Professor Dr. K. Zipf. |
| Chemie der Vitamine und Hormone. Von Dozent Dr. habil. H. Brockmann und Dr. K. Maier. | Namen- und Sachverzeichnis. |
| Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr. Von Dozent Dr. H. Heinteln. | Inhalt der Bände 1—20. |

Inhalt des 21. Bandes.

1938. IV und 524 Seiten. Mit 28 Abbildungen. RM. 78.—

- | | |
|---|---|
| Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene. Von Professor Dr. M. Lerche und Dr. H. Rievel. | Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt. Von Dr. W. Heine. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Typhus, Boden und Wasser. Von Professor Dr. H. Zeiss. (Mit 1 Abbildung.) | Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung. Von Professor Dr. W. Kollath. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845—1936). Von Dr. R. Ra-dochla. (Mit 1 Abbildung.) | Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechselforgänge. Von Dr. F. Sander. |
| Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung. Von Professor Dr. H. A. Gins. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—21. |

Inhalt des 22. Bandes.

1939. IV und 406 Seiten. Mit 42 Abbildungen. RM. 64.—

- | | |
|---|---|
| Diphtherie-Schutzimpfung mit hochaktiven Impfstoffen. Von Professor Dr. R. Prigge. (Mit 13 Abbildungen.) | Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten Immunsera. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. (Mit 12 Abbildungen.) |
| Über bakterielle Absterbekurven. Von Dr. H. Schubert. (Mit 4 Abbildungen.) | Die Konservierung von Fleisch durch Einfrieren. Von Dr. E. Kallert. (Mit 2 Abbildungen.) |
| Über das Vorkommen von Influenzabacillen in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres. Von Professor Dr. J. Wätjen und Dr. Kl. Wasmuht. (Mit 11 Abbildungen.) | Wirksame Eiweißkörper und Peptide. Von Professor Dr. Dr. W. Dirscherl. |
| Über den neuesten Stand der Epidemiologie der Weilschen Krankheit. Von Professor Dr. W. Blumenberg. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—22. |

Inhalt des 23. Bandes.

1940. IV und 354 Seiten. Mit 17 Abbildungen. RM. 58.—

- | | |
|---|--|
| Proteinsynthese und Wachstum. Von Professor Dr. P. Rondoni. (Mit 12 Abbildungen.) | Über die Grundlagen der modernen Goldtherapie. Von Dr. R. Fleischmann.) |
| Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von Professor Dr. Mühlens. Von Dr. R. Schütt. | Malaria. (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.) Von Cl. Schilling. (Mit 1 Abbildung.) |
| Die Bakteriophagentherapie. Von Professor Dr. K. L. Pesch und Dr. F. Raentsch. (Mit 4 Abbildungen.) | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—23. |

Inhalt des 24. Bandes.

- | | |
|--|--|
| Die endotheliale Phase der Malaria Parasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung. Von Professor Dr. W. Kikuth und Dr. Lilly Mudrow. (Mit 20 Abbildungen.) | Über Bakterienfiltration. Von Dr. H. Knöll. (Mit 35 Abbildungen.) |
| Die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie. Von Dr. H. von Schelling. (Mit 2 Abbildungen und 1 Tafel.) | Die Chemotherapie der Kokkenkrankungen mit Sulfonamiden. Von Dr. J. Kimmig. (Mit 34 Abbildungen.) Vorwort von Professor Dr. Vonkennel. |
| Die allgemeine ärztliche Organisation in Italienisch-Ostafrika. Von Professor Dr. I. Jacono. | Der Reynalssche Diffusionsfaktor. Von Professor Dr. H. Schmidt. |
| Das Schlamm- oder Feldfleber. Von Professor Dr. J. Kathe. (Mit 27 Abbildungen.) | Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. Von Professor Dr. M. Seelemann. |
| Immunologische Eigenschaften der Schlangengifte. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände |

SONDERABDRUCK AUS
**ERGEBNISSE DER HYGIENE BAKTERIOLOGIE IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**
FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE
HERAUSGEGEBEN VON
PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT, WIESBADEN
VIERUNDZWANZIGSTER BAND
(VERLAG VON JULIUS SPRINGER-BERLIN 1941)

H. VON SCHELLING
**DIE BEDEUTUNG DER STATISTISCHEN
METHODIK FÜR DIE BIOLOGIE**

MIT 2 ABBILDUNGEN UND 1 TAFEL

NICHT IM HANDEL

Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Inhalt des 20. Bandes.

1937. IV und 411 Seiten. RM. 66.—

- | | |
|--|---|
| Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung. Von Dr. F. Schweinburg. | Körpereigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin). Von Professor Dr. K. Zipf. |
| Chemie der Vitamine und Hormone. Von Dozent Dr. habil. H. Brockmann und Dr. K. Maier. | Namen- und Sachverzeichnis. |
| Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr. Von Dozent Dr. H. Heinlein. | Inhalt der Bände 1—20. |

Inhalt des 21. Bandes.

1938. IV und 524 Seiten. Mit 28 Abbildungen. RM. 78.—

- | | |
|---|--|
| Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene. Von Professor Dr. M. Lerche und Dr. H. Rievel. | Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt. Von Dr. W. Heine. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Typhus, Boden und Wasser. Von Professor Dr. H. Zeiss. (Mit 1 Abbildung.) | Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung. Von Professor Dr. W. Kollath. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845—1936). Von Dr. R. Radochla. (Mit 1 Abbildung.) | Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechelvorgänge. Von Dr. F. Sander. |
| Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung. Von Professor Dr. H. A. Gins. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—21. |

Inhalt des 22. Bandes.

1939. IV und 406 Seiten. Mit 42 Abbildungen. RM. 64.—

- | | |
|---|---|
| Diphtherie-Schutzimpfung mit hochaktiven Impfstoffen. Von Professor Dr. R. Prigge. (Mit 13 Abbildungen.) | Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten Immunsera. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. (Mit 12 Abbildungen.) |
| Über bakterielle Absterbekurven. Von Dr. H. Schubert. (Mit 4 Abbildungen.) | Die Konservierung von Fleisch durch Einfrieren. Von Dr. E. Kallert. (Mit 2 Abbildungen.) |
| Über das Vorkommen von Influenzabacillen in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres. Von Professor Dr. J. Wätjen und Dr. Kl. Wasmuht. (Mit 11 Abbildungen.) | Wirksame Eiweißkörper und Peptide. Von Professor Dr. Dr. W. Dirscherl. |
| Über den neuesten Stand der Epidemiologie der Wellschen Krankheit. Von Professor Dr. W. Blumenberg. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—22. |

Inhalt des 23. Bandes.

1940. IV und 354 Seiten. Mit 17 Abbildungen. RM. 58.—

- | | |
|---|--|
| Proteinsynthese und Wachstum. Von Professor Dr. P. Rondoni. (Mit 12 Abbildungen.) | Über die Grundlagen der modernen Goldtherapie. Von Dr. R. Fleischmann.) |
| Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von Professor Dr. Mühlens. Von Dr. R. Schütt. | Malaria. (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.) Von Cl. Schilling. (Mit 1 Abbildung.) |
| Die Bakteriophagentherapie. Von Professor Dr. K. L. Pesch und Dr. F. Raentsch. (Mit 4 Abbildungen.) | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—23. |

Inhalt des 24. Bandes.

- | | |
|--|--|
| Die endotheliale Phase der Malaria Parasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung. Von Professor Dr. W. Kikuth und Dr. Lilly Mudrow. (Mit 20 Abbildungen.) | Über Bakterienfiltration. Von Dr. H. Knöll. (Mit 35 Abbildungen.) |
| Die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie. Von Dr. H. von Schelling. (Mit 2 Abbildungen und 1 Tafel.) | Die Chemotherapie der Kokkenerkrankungen mit Sulfonamiden. Von Dr. J. Kimmig. (Mit 34 Abbildungen.) Vorwort von Professor Dr. Vonkennel. |
| Die allgemeine ärztliche Organisation in Italienisch-Ostafrika. Von Professor Dr. I. Jacono. | Der Reynaldsche Diffusionsfaktor. Von Professor Dr. H. Schmidt. |
| Das Schilddrüsen- oder Feldfleber. Von Professor Dr. J. Kathe. (Mit 27 Abbildungen.) | Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. Von Professor Dr. M. Seelemann. |
| Immunologische Eigenschaften der Schlangengifte. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände |

SONDERABDRUCK AUS
**ERGEBNISSE DER HYGIENE BAKTERIOLOGIE IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**
FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE
HERAUSGEGEBEN VON
PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT, WIESBADEN
VIERUNDZWANZIGSTER BAND
(VERLAG VON JULIUS SPRINGER-BERLIN 1941)

I. JACONO
**DIE ALLGEMEINE ÄRZTLICHE ORGANISATION
IN ITALIENISCH-OSTAFRIKA**

NICHT IM HANDEL

Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Inhalt des 20. Bandes.

1937. IV und 411 Seiten. RM. 66.—

- | | |
|--|---|
| Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung. Von Dr. F. Schweinburg. | Körpereigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin). Von Professor Dr. K. Zipf. |
| Chemie der Vitamine und Hormone. Von Dozent Dr. habil. H. Brockmann und Dr. K. Maier. | Namen- und Sachverzeichnis. |
| Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr. Von Dozent Dr. H. Heinlein. | Inhalt der Bände 1—20. |

Inhalt des 21. Bandes.

1938. IV und 524 Seiten. Mit 28 Abbildungen. RM. 78.—

- | | |
|---|--|
| Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene. Von Professor Dr. M. Lerche und Dr. H. Rievel. | Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt. Von Dr. W. Heine. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Typhus, Boden und Wasser. Von Professor Dr. H. Zeiss. (Mit 1 Abbildung.) | Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung. Von Professor Dr. W. Kollath. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845—1936). Von Dr. R. Radochla. (Mit 1 Abbildung.) | Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechsellvorgänge. Von Dr. F. Sander. |
| Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung. Von Professor Dr. H. A. Gins. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—21. |

Inhalt des 22. Bandes.

1939. IV und 406 Seiten. Mit 42 Abbildungen. RM. 64.—

- | | |
|---|---|
| Diphtherie-Schutzimpfung mit hochaktiven Impfstoffen. Von Professor Dr. R. Prigge. (Mit 13 Abbildungen.) | Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten Immunsera. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. (Mit 12 Abbildungen.) |
| Über bakterielle Absterbekurven. Von Dr. H. Schubert. (Mit 4 Abbildungen.) | Die Konservierung von Fleisch durch Einfrieren. Von Dr. E. Kallert. (Mit 2 Abbildungen.) |
| Über das Vorkommen von Influenzabacillen in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres. Von Professor Dr. J. Wätjen und Dr. Kl. Wasmuht. (Mit 11 Abbildungen.) | Wirksame Eiweißkörper und Peptide. Von Professor Dr. Dr. W. Dirscherl. |
| Über den neuesten Stand der Epidemiologie der Weilschen Krankheit. Von Professor Dr. W. Blumenberg. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—22. |

Inhalt des 23. Bandes.

1940. IV und 354 Seiten. Mit 17 Abbildungen. RM. 58.—

- | | |
|---|--|
| Proteinsynthese und Wachstum. Von Professor Dr. P. Rondoni. (Mit 12 Abbildungen.) | Über die Grundlagen der modernen Goldtherapie. Von Dr. R. Fleischmann.) |
| Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von Professor Dr. Mühlens. Von Dr. R. Schütt. | Malaria. (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.) Von Cl. Schilling. (Mit 1 Abbildung.) |
| Die Bakteriophagentherapie. Von Professor Dr. K. L. Pesch und Dr. F. Raentsch. (Mit 4 Abbildungen.) | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—23. |

Inhalt des 24. Bandes.

- | | |
|--|--|
| Die endothellale Phase der Malariparasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung. Von Professor Dr. W. Kikuth und Dr. Lilly Mudrow. (Mit 20 Abbildungen.) | Über Bakterienfiltration. Von Dr. H. Knöll. (Mit 35 Abbildungen.) |
| Die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie. Von Dr. H. von Schelling. (Mit 2 Abbildungen und 1 Tafel.) | Die Chemotherapie der Kokkenerkrankungen mit Sulfonamiden. Von Dr. J. Kimmig. (Mit 34 Abbildungen.) Vorwort von Professor Dr. Vonkennel. |
| Die allgemeine ärztliche Organisation in Italienisch-Ostafrika. Von Professor Dr. I. Jacono. | Der Reynalssche Diffusionsfaktor. Von Professor Dr. H. Schmidt. |
| Das Schlämm- oder Feldfleber. Von Professor Dr. J. Kathe. (Mit 27 Abbildungen.) | Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. Von Professor Dr. M. Seelemann. |
| Immunologische Eigenschaften der Schlangengifte. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände |

SONDERABDRUCK AUS
**ERGEBNISSE DER HYGIENE BAKTERIOLOGIE IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**
FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE
HERAUSGEGEBEN VON
PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT, WIESBADEN
VIERUNDZWANZIGSTER BAND
(VERLAG VON JULIUS SPRINGER-BERLIN 1941)

J. KATHE
DAS SCHLAMM- ODER FELDFIEBER

MIT 27 ABBILDUNGEN

NICHT IM HANDEL

Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Inhalt des 20. Bandes.

1937. IV und 411 Seiten. RM. 66.—

- | | |
|--|--|
| Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung. Von Dr. F. Schweinburg. | Körpererogene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin). Von Professor Dr. K. Zipf. |
| Chemie der Vitamine und Hormone. Von Dozent Dr. habil. H. Brockmann und Dr. K. Maier. | Namen- und Sachverzeichnis. |
| Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr. Von Dozent Dr. H. Heinlein. | Inhalt der Bände 1—20. |

Inhalt des 21. Bandes.

1938. IV und 524 Seiten. Mit 28 Abbildungen. RM. 78.—

- | | |
|---|--|
| Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene. Von Professor Dr. M. Lerche und Dr. H. Rievel. | Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt. Von Dr. W. Heine. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Typhus, Boden und Wasser. Von Professor Dr. H. Zeiss. (Mit 1 Abbildung.) | Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung. Von Professor Dr. W. Kollath. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845—1936). Von Dr. R. Radochla. (Mit 1 Abbildung.) | Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechsellvorgänge. Von Dr. F. Sander. |
| Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung. Von Professor Dr. H. A. Gins. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—21. |

Inhalt des 22. Bandes.

1939. IV und 406 Seiten. Mit 42 Abbildungen. RM. 64.—

- | | |
|---|---|
| Diphtherie-Schutzimpfung mit hochaktiven Impfstoffen. Von Professor Dr. R. Prigge. (Mit 13 Abbildungen.) | Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten Immunsera. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. (Mit 12 Abbildungen.) |
| Über bakterielle Absterbekurven. Von Dr. H. Schubert. (Mit 4 Abbildungen.) | Die Konservierung von Fleisch durch Einfrieren. Von Dr. E. Kallert. (Mit 2 Abbildungen.) |
| Über das Vorkommen von Influenzabacillen in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres. Von Professor Dr. J. Wätjen und Dr. Kl. Wasmuht. (Mit 11 Abbildungen.) | Wirksame Eiweißkörper und Peptide. Von Professor Dr. Dr. W. Dirscherl. |
| Über den neuesten Stand der Epidemiologie der Wesschen Krankheit. Von Professor Dr. W. Blumenberg. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—22. |

Inhalt des 23. Bandes.

1940. IV und 354 Seiten. Mit 17 Abbildungen. RM. 58.—

- | | |
|---|--|
| Proteinsynthese und Wachstum. Von Professor Dr. P. Rondoni. (Mit 12 Abbildungen.) | Über die Grundlagen der modernen Goldtherapie. Von Dr. R. Fleischmann.) |
| Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von Professor Dr. Mühlens. Von Dr. R. Schütt. | Malaria. (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.) Von Cl. Schilling. (Mit 1 Abbildung.) |
| Die Bakteriophagentherapie. Von Professor Dr. K. L. Pesch und Dr. F. Raentsch. (Mit 4 Abbildungen.) | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—23. |

Inhalt des 24. Bandes.

- | | |
|--|--|
| Die endotheliale Phase der Malaria Parasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung. Von Professor Dr. W. Kikuth und Dr. Lilly Mudrow. (Mit 20 Abbildungen.) | Über Bakterienfiltration. Von Dr. H. Knöll. (Mit 35 Abbildungen.) |
| Die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie. Von Dr. H. von Schelling. (Mit 2 Abbildungen und 1 Tafel.) | Die Chemotherapie der Kokkenkrankungen mit Sulfonamiden. Von Dr. J. Kimmig. (Mit 34 Abbildungen.) Vorwort von Professor Dr. Vonkennel. |
| Die allgemeine ärztliche Organisation in Italienisch-Ostafrika. Von Professor Dr. I. Jacono. | Der Reynaldsche Diffusionsfaktor. Von Professor Dr. H. Schmidt. |
| Das Schlamm- oder Feldfleber. Von Professor Dr. J. Kathe. (Mit 27 Abbildungen.) | Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. Von Professor Dr. M. Seelemann. |
| Immunologische Eigenschaften der Schlangengifte. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände |

SONDERABDRUCK AUS
**ERGEBNISSE DER HYGIENE BAKTERIOLOGIE IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**
FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE
HERAUSGEGEBEN VON
PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT, WIESBADEN
VIERUNDZWANZIGSTER BAND
(VERLAG VON JULIUS SPRINGER-BERLIN 1941)

VON KLOBUSITZKY
**IMMUNOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
DER SCHLANGENGIFTE**

NICHT IM HANDEL

Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Inhalt des 20. Bandes.

1937. IV und 411 Seiten. RM. 66.—

- | | |
|--|--|
| Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung. Von Dr. F. Schweinburg. | Körperelogene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin). Von Professor Dr. K. Zipf. |
| Chemie der Vitamine und Hormone. Von Dozent Dr. habil. H. Brockmann und Dr. K. Maier. | Namen- und Sachverzeichnis. |
| Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr. Von Dozent Dr. H. Heinlein. | Inhalt der Bände 1—20. |

Inhalt des 21. Bandes.

1938. IV und 524 Seiten. Mit 28 Abbildungen. RM. 78.—

- | | |
|---|--|
| Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene. Von Professor Dr. M. Lerche und Dr. H. Rievel. | Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt. Von Dr. W. Heine. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Typhus, Boden und Wasser. Von Professor Dr. H. Zeiss. (Mit 1 Abbildung.) | Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung. Von Professor Dr. W. Kollath. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845—1936). Von Dr. R. Radochla. (Mit 1 Abbildung.) | Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechsellvorgänge. Von Dr. F. Sander. |
| Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung. Von Professor Dr. H. A. Gins. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—21. |

Inhalt des 22. Bandes.

1939. IV und 406 Seiten. Mit 42 Abbildungen. RM. 64.—

- | | |
|---|---|
| Diphtherie-Schutzimpfung mit hochaktiven Impfstoffen. Von Professor Dr. R. Prigge. (Mit 13 Abbildungen.) | Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten Immunsera. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. (Mit 12 Abbildungen.) |
| Über bakterielle Absterbekurven. Von Dr. H. Schubert. (Mit 4 Abbildungen.) | Die Konservierung von Fleisch durch Einfrieren. Von Dr. E. Kallert. (Mit 2 Abbildungen.) |
| Über das Vorkommen von Influenzabacillen in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres. Von Professor Dr. J. Wätjen und Dr. Kl. Wasmuht. (Mit 11 Abbildungen.) | Wirksame Eiweißkörper und Peptide. Von Professor Dr. Dr. W. Dirscherl. |
| Über den neuesten Stand der Epidemiologie der Weilschen Krankheit. Von Professor Dr. W. Blumenberg. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—22. |

Inhalt des 23. Bandes.

1940. IV und 354 Seiten. Mit 17 Abbildungen. RM. 58.—

- | | |
|---|--|
| Proteinsynthese und Wachstum. Von Professor Dr. P. Rondoni. (Mit 12 Abbildungen.) | Über die Grundlagen der modernen Goldtherapie. Von Dr. R. Fleischmann.) |
| Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von Professor Dr. Mühlens. Von Dr. R. Schütt. | Malaria. (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.) Von Cl. Schilling. (Mit 1 Abbildung.) |
| Die Bakteriophagentherapie. Von Professor Dr. K. L. Pesch und Dr. F. Raentsch. (Mit 4 Abbildungen.) | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—23. |

Inhalt des 24. Bandes.

- | | |
|--|--|
| Die endotheliale Phase der Malariparasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung. Von Professor Dr. W. Kikuth und Dr. Lilly Mudrow. (Mit 20 Abbildungen.) | Über Bakterienfiltration. Von Dr. H. Knöll. (Mit 35 Abbildungen.) |
| Die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie. Von Dr. H. von Schelling. (Mit 2 Abbildungen und 1 Tafel.) | Die Chemotherapie der Kokkenerkrankungen mit Sulfonamiden. Von Dr. J. Kimmig. (Mit 34 Abbildungen.) Vorwort von Professor Dr. Vonkennel. |
| Die allgemeine ärztliche Organisation in Italienisch-Ostafrika. Von Professor Dr. I. Jacono. | Der Reynalssche Diffusionsfaktor. Von Professor Dr. H. Schmidt. |
| Das Schamm- oder Feldfleber. Von Professor Dr. J. Kathe. (Mit 27 Abbildungen.) | Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. Von Professor Dr. M. Seelemann. |
| Immunologische Eigenschaften der Schlangengifte. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände |

SONDERABDRUCK AUS
**ERGEBNISSE DER HYGIENE BAKTERIOLOGIE IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**
FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE
HERAUSGEGEBEN VON
PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT, WIESBADEN
VIERUNDZWANZIGSTER BAND
(VERLAG VON JULIUS SPRINGER-BERLIN 1941)

H. KNÖLL
ÜBER BAKTERIENFILTRATION

MIT 35 ABBILDUNGEN

NICHT IM HANDEL

Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Inhalt des 20. Bandes.

1937. IV und 411 Seiten. RM. 66.—

- | | |
|--|---|
| Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung. Von Dr. F. Schweinburg. | Körpereigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin). Von Professor Dr. K. Zipf. |
| Chemie der Vitamine und Hormone. Von Dozent Dr. habil. H. Brockmann und Dr. K. Maier. | Namen- und Sachverzeichnis. |
| Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr. Von Dozent Dr. H. Heinlein. | Inhalt der Bände 1—20. |

Inhalt des 21. Bandes.

1938. IV und 524 Seiten. Mit 28 Abbildungen. RM. 78.—

- | | |
|---|---|
| Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene. Von Professor Dr. M. Lerche und Dr. H. Rievel. | Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt. Von Dr. W. Heine. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Typhus, Boden und Wasser. Von Professor Dr. H. Zeiss. (Mit 1 Abbildung.) | Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung. Von Professor Dr. W. Kollath. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845—1936). Von Dr. R. Radochla. (Mit 1 Abbildung.) | Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechselforgänge. Von Dr. F. Sander. |
| Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung. Von Professor Dr. H. A. Gins. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—21. |

Inhalt des 22. Bandes.

1939. IV und 406 Seiten. Mit 42 Abbildungen. RM. 64.—

- | | |
|---|---|
| Diphtherie-Schutzimpfung mit hochaktiven Impfstoffen. Von Professor Dr. R. Prigge. (Mit 13 Abbildungen.) | Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten Immunsera. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. (Mit 12 Abbildungen.) |
| Über bakterielle Absterbekurven. Von Dr. H. Schubert. (Mit 4 Abbildungen.) | Die Konservierung von Fleisch durch Einfrieren. Von Dr. E. Kallert. (Mit 2 Abbildungen.) |
| Über das Vorkommen von Influenzabacillen in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres. Von Professor Dr. J. Wätjen und Dr. Kl. Wasmuht. (Mit 11 Abbildungen.) | Wirksame Eiweißkörper und Peptide. Von Professor Dr. Dr. W. Dirscherl. |
| Über den neuesten Stand der Epidemiologie der Weilschen Krankheit. Von Professor Dr. W. Blumenberg. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—22. |

Inhalt des 23. Bandes.

1940. IV und 354 Seiten. Mit 17 Abbildungen. RM. 58.—

- | | |
|---|--|
| Proteinsynthese und Wachstum. Von Professor Dr. P. Rondoni. (Mit 12 Abbildungen.) | Über die Grundlagen der modernen Goldtherapie. Von Dr. R. Fleischmann.) |
| Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von Professor Dr. Mühlens. Von Dr. R. Schütt. | Malaria. (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.) Von Cl. Schilling. (Mit 1 Abbildung.) |
| Die Bakteriophagentherapie. Von Professor Dr. K. L. Pesch und Dr. F. Raentsch. (Mit 4 Abbildungen.) | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—23. |

Inhalt des 24. Bandes.

- | | |
|--|--|
| Die endothellale Phase der Malaria Parasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung. Von Professor Dr. W. Kikuth und Dr. Lilly Mudrow. (Mit 20 Abbildungen.) | Über Bakterienfiltration. Von Dr. H. Knöll. (Mit 35 Abbildungen.) |
| Die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie. Von Dr. H. von Schelling. (Mit 2 Abbildungen und 1 Tafel.) | Die Chemotherapie der Kokkenerkrankungen mit Sulfonamiden. Von Dr. J. Kimmig. (Mit 34 Abbildungen.) Vorwort von Professor Dr. Vonkennel. |
| Die allgemeine ärztliche Organisation in Italienisch-Ostafrika. Von Professor Dr. I. Jacono. | Der Reynalssche Diffusionsfaktor. Von Professor Dr. H. Schmidt. |
| Das Schlamm- oder Feldfleber. Von Professor Dr. J. Kathe. (Mit 27 Abbildungen.) | Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. Von Professor Dr. M. Seelemann. |
| Immunologische Eigenschaften der Schlangengifte. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände |

SONDERABDRUCK AUS
**ERGEBNISSE DER HYGIENE BAKTERIOLOGIE IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**
FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE
HERAUSGEGEBEN VON
PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT, WIESBADEN
VIERUNDZWANZIGSTER BAND
(VERLAG VON JULIUS SPRINGER-BERLIN 1941)

H. SCHMIDT
DER REYNALSSCHE DIFFUSIONSFAKTOR

NICHT IM HANDEL

Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Inhalt des 20. Bandes.

1937. IV und 411 Seiten. RM. 66.—

- | | |
|--|--|
| Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung. Von Dr. F. Schweinburg. | Körper-eigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin). Von Professor Dr. K. Zipf. |
| Chemie der Vitamine und Hormone. Von Dozent Dr. habil. H. Brockmann und Dr. K. Maier. | Namen- und Sachverzeichnis. |
| Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr. Von Dozent Dr. H. Heinlein. | Inhalt der Bände 1—20. |

Inhalt des 21. Bandes.

1938. IV und 524 Seiten. Mit 28 Abbildungen. RM. 78.—

- | | |
|---|--|
| Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene. Von Professor Dr. M. Lerche und Dr. H. Rievel. | Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt. Von Dr. W. Heine. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Typhus, Boden und Wasser. Von Professor Dr. H. Zeiss. (Mit 1 Abbildung.) | Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung. Von Professor Dr. W. Kollath. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845—1936). Von Dr. R. Radochla. (Mit 1 Abbildung.) | Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechsellvorgänge. Von Dr. F. Sander. |
| Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung. Von Professor Dr. H. A. Gins. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—21. |

Inhalt des 22. Bandes.

1939. IV und 406 Seiten. Mit 42 Abbildungen. RM. 64.—

- | | |
|---|---|
| Diphtherie-Schutzimpfung mit hochaktiven Impfstoffen. Von Professor Dr. R. Prigge. (Mit 13 Abbildungen.) | Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten Immunsera. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. (Mit 12 Abbildungen.) |
| Über bakterielle Absterbekurven. Von Dr. H. Schubert. (Mit 4 Abbildungen.) | Die Konservierung von Fleisch durch Einfrieren. Von Dr. E. Kallert. (Mit 2 Abbildungen.) |
| Über das Vorkommen von Influenzabacillen in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres. Von Professor Dr. J. Wätjen und Dr. Kl. Wasmuht. (Mit 11 Abbildungen.) | Wirksame Eiweißkörper und Peptide. Von Professor Dr. Dr. W. Dirscherl. |
| Über den neuesten Stand der Epidemiologie der Weilschen Krankheit. Von Professor Dr. W. Blumenberg. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—22. |

Inhalt des 23. Bandes.

1940. IV und 354 Seiten. Mit 17 Abbildungen. RM. 58.—

- | | |
|---|--|
| Proteinsynthese und Wachstum. Von Professor Dr. P. Rondoni. (Mit 12 Abbildungen.) | Über die Grundlagen der modernen Goldtherapie. Von Dr. R. Fleischmann.) |
| Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von Professor Dr. Mühlens. Von Dr. R. Schütt. | Malaria. (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.) Von Cl. Schilling. (Mit 1 Abbildung.) |
| Die Bakteriophagentherapie. Von Professor Dr. K. L. Pesch und Dr. F. Raentsch. (Mit 4 Abbildungen.) | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—23. |

Inhalt des 24. Bandes.

- | | |
|--|--|
| Die endotheliale Phase der Malaria-Parasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung. Von Professor Dr. W. Kikuth und Dr. Lilly Mudrow. (Mit 20 Abbildungen.) | Über Bakterienfiltration. Von Dr. H. Knöll. (Mit 35 Abbildungen.) |
| Die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie. Von Dr. H. von Schelling. (Mit 2 Abbildungen und 1 Tafel.) | Die Chemotherapie der Kokkenerkrankungen mit Sulfonamiden. Von Dr. J. Kimmig. (Mit 34 Abbildungen.) Vorwort von Professor Dr. Vonkennel. |
| Die allgemeine ärztliche Organisation in Italienisch-Ostafrika. Von Professor Dr. I. Jacono. | Der Reynalssche Diffusionsfaktor. Von Professor Dr. H. Schmidt. |
| Das Schlamm- oder Feldfleber. Von Professor Dr. J. Kathe. (Mit 27 Abbildungen.) | Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. Von Professor Dr. M. Seelemann. |
| Immunologische Eigenschaften der Schlangengifte. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände |

SONDERABDRUCK AUS
**ERGEBNISSE DER HYGIENE BAKTERIOLOGIE IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**
FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE
HERAUSGEGEBEN VON
PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT, WIESBADEN
VIERUNDZWANZIGSTER BAND
(VERLAG VON JULIUS SPRINGER-BERLIN 1941)

J. KIMMIG
**DIE CHEMOTHERAPIE
DER KOKKENERKRANKUNGEN
MIT SULFONAMIDEN**

MIT 34 ABBILDUNGEN

NICHT IM HANDEL

Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Inhalt des 20. Bandes.

1937. IV und 411 Seiten. RM. 66.—

- | | |
|--|--|
| Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung. Von Dr. F. Schweinburg. | Körperelogene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin). Von Professor Dr. K. Zipf. |
| Chemie der Vitamine und Hormone. Von Dozent Dr. habil. H. Brockmann und Dr. K. Maier. | Namen- und Sachverzeichnis. |
| Morphologische Veränderungen durch parenterale Elweißzufuhr. Von Dozent Dr. H. Heinlein. | Inhalt der Bände 1—20. |

Inhalt des 21. Bandes.

1938. IV und 524 Seiten. Mit 28 Abbildungen. RM. 78.—

- | | |
|---|--|
| Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene. Von Professor Dr. M. Lerche und Dr. H. Rievel. | Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt. Von Dr. W. Heine. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Typhus, Boden und Wasser. Von Professor Dr. H. Zeiss. (Mit 1 Abbildung.) | Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung. Von Professor Dr. W. Kollath. (Mit 13 Abbildungen.) |
| Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845—1936). Von Dr. R. Radochla. (Mit 1 Abbildung.) | Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechelvorgänge. Von Dr. F. Sander. |
| Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung. Von Professor Dr. H. A. Gins. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—21. |

Inhalt des 22. Bandes.

1939. IV und 406 Seiten. Mit 42 Abbildungen. RM. 64.—

- | | |
|---|---|
| Diphtherie-Schutzimpfung mit hochaktiven Impfstoffen. Von Professor Dr. R. Prigge. (Mit 13 Abbildungen.) | Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten Immunsera. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. (Mit 12 Abbildungen.) |
| Über bakterielle Absterbekurven. Von Dr. H. Schubert. (Mit 4 Abbildungen.) | Die Konservierung von Fleisch durch Einfrieren. Von Dr. E. Kallert. (Mit 2 Abbildungen.) |
| Über das Vorkommen von Influenzabacillen in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres. Von Professor Dr. J. Wätjen und Dr. Kl. Wasmuht. (Mit 11 Abbildungen.) | Wirksame Elweißkörper und Peptide. Von Professor Dr. Dr. W. Dirscherl. |
| Über den neuesten Stand der Epidemiologie der Weilschen Krankheit. Von Professor Dr. W. Blumenberg. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—22. |

Inhalt des 23. Bandes.

1940. IV und 354 Seiten. Mit 17 Abbildungen. RM. 58.—

- | | |
|---|--|
| Proteinsynthese und Wachstum. Von Professor Dr. P. Rondoni. (Mit 12 Abbildungen.) | Über die Grundlagen der modernen Goldtherapie. Von Dr. R. Fleischmann.) |
| Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von Professor Dr. Mühlens. Von Dr. R. Schütt. | Malaria. (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.) Von Cl. Schilling. (Mit 1 Abbildung.) |
| Die Bakteriophagentherapie. Von Professor Dr. K. L. Pesch und Dr. F. Raentsch. (Mit 4 Abbildungen.) | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände 1—23. |

Inhalt des 24. Bandes.

- | | |
|--|--|
| Die endotheliale Phase der Malariparasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung. Von Professor Dr. W. Kikuth und Dr. Lilly Mudrow. (Mit 20 Abbildungen.) | Über Bakterienfiltration. Von Dr. H. Knöll. (Mit 35 Abbildungen.) |
| Die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie. Von Dr. H. von Schelling. (Mit 2 Abbildungen und 1 Tafel.) | Die Chemotherapie der Kokkenerkrankungen mit Sulfonamiden. Von Dr. J. Kimmig. (Mit 34 Abbildungen.) Vorwort von Professor Dr. Vonkennel. |
| Die allgemeine ärztliche Organisation in Italienisch-Ostafrika. Von Professor Dr. I. Jacono. | Der Reynaldische Diffusionsfaktor. Von Professor Dr. H. Schmidt. |
| Das Schilamm- oder Feldfleber. Von Professor Dr. J. Kathe. (Mit 27 Abbildungen.) | Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. Von Professor Dr. M. Seelemann. |
| Immunologische Eigenschaften der Schlangengifte. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. | Namen- und Sachverzeichnis. Inhalt der Bände |

SONDERABDRUCK AUS
**ERGEBNISSE DER HYGIENE BAKTERIOLOGIE IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**
FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG
UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE
HERAUSGEGEBEN VON
PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT, WIESBADEN
VIERUNDZWANZIGSTER BAND
(VERLAG VON JULIUS SPRINGER-BERLIN 1941)

M. SEELEMANN
**STREPTOKOKKEN BEI TIEREN UND IHRE
ÜBERTRAGBARKEIT AUF DEN MENSCHEN**

NICHT IM HANDEL

Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Inhalt des 20. Bandes.

1937. IV und 411 Seiten. RM. 66.—

Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung. Von Dr. F. Schweinburg.
Chemie der Vitamine und Hormone. Von Dozent Dr. habil. H. Brockmann und Dr. K. Maier.
Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr. Von Dozent Dr. H. Heinlein.

Körpereigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin). Von Professor Dr. K. Zipf.
Namen- und Sachverzeichnis.
Inhalt der Bände 1—20.

Inhalt des 21. Bandes.

1938. IV und 524 Seiten. Mit 28 Abbildungen. RM. 78.—

Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene. Von Professor Dr. M. Lerche und Dr. H. Rievel.

Typhus, Boden und Wasser. Von Professor Dr. H. Zeiss. (Mit 1 Abbildung.)

Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845—1936). Von Dr. R. Radochla. (Mit 1 Abbildung.)

Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung. Von Professor Dr. H. A. Gins.

Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt. Von Dr. W. Heine. (Mit 13 Abbildungen.)

Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung. Von Professor Dr. W. Kollath. (Mit 13 Abbildungen.)

Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechselforgänge. Von Dr. F. Sander.

Namen- und Sachverzeichnis.
Inhalt der Bände 1—21.

Inhalt des 22. Bandes.

1939. IV und 406 Seiten. Mit 42 Abbildungen. RM. 64.—

Diphtherie-Schutzimpfung mit hochaktiven Impfstoffen. Von Professor Dr. R. Prigge. (Mit 13 Abbildungen.)

Über bakterielle Absterbekurven. Von Dr. H. Schubert. (Mit 4 Abbildungen.)

Über das Vorkommen von Influenzabacillen in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres. Von Professor Dr. J. Wätjen und Dr. Kl. Wasmuht. (Mit 11 Abbildungen.)

Über den neuesten Stand der Epidemiologie der Weilschen Krankheit. Von Professor Dr. W. Blumenberg.

Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten Immunsera. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky. (Mit 12 Abbildungen.)

Die Konservierung von Fleisch durch Einfrieren. Von Dr. E. Kallert. (Mit 2 Abbildungen.)

Wirksame Eiweißkörper und Peptide. Von Professor Dr. Dr. W. Dirscherl.

Namen- und Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 1—22.

Inhalt des 23. Bandes.

1940. IV und 354 Seiten. Mit 17 Abbildungen. RM. 58.—

Proteinsynthese und Wachstum. Von Professor Dr. P. Rondani. (Mit 12 Abbildungen.)

Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von Professor Dr. Mühlens. Von Dr. R. Schütt.

Die Bakteriophagentherapie. Von Professor Dr. K. L. Pesch und Dr. F. Raentsch. (Mit 4 Abbildungen.)

Über die Grundlagen der modernen Goldtherapie. Von Dr. R. Fleischmann.)

Malaria. (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.) Von Cl. Schilling. (Mit 1 Abbildung.)

Namen- und Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände 1—23.

Inhalt des 24. Bandes.

Die endotheliale Phase der Malariparasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung. Von Professor Dr. W. Kikuth und Dr. Lilly Mudrow. (Mit 20 Abbildungen.)

Die Bedeutung der statistischen Methodik für die Biologie. Von Dr. H. von Schelling. (Mit 2 Abbildungen und 1 Tafel.)

Die allgemeine ärztliche Organisation in Italienisch-Ostafrika. Von Professor Dr. I. Jacono.

Das Schamm- oder Feldfieber. Von Professor Dr. J. Kathe. (Mit 27 Abbildungen.)

Immunologische Eigenschaften der Schlangengifte. Von Privatdozent Dr. D. von Klobusitzky.

Über Bakterienfiltration. Von Dr. H. Knöll. (Mit 35 Abbildungen.)

Die Chemotherapie der Kokkenkrankungen mit Sulfonamiden. Von Dr. J. Kimmig. (Mit 34 Abbildungen.) Vorwort von Professor Dr. Vonkennel.

Der Reynalssche Diffusionsfaktor. Von Professor Dr. H. Schmidt.

Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. Von Professor Dr. M. Seelemann.

Namen- und Sachverzeichnis.

Inhalt der Bände

VERLAG VON JULIUS SPRINGER / BERLIN

Lehrbuch der Mikrobiologie und Immunbiologie. Von Dr. Dr. **Max Gundel**, Professor an der Medizinischen Akademie Düsseldorf, Direktor des Hygienischen Instituts des Ruhrgebietes zu Gelsenkirchen, und Dr. **Walter Schürmann**, Honorarprofessor an der Universität Münster, Ärztlicher Direktor der Reichsknappschaft zu Berlin. Zugleich zweite Auflage des Leitfadens der Mikroparasitologie und Serologie von E. Gotschlich und W. Schürmann. Mit 85 zum größten Teil farbigen Abbildungen. VIII, 456 Seiten. 1939. RM 22.50, gebunden RM 24.60

Nährböden und Farben in der Bakteriologie. Ein Grundriß der klinisch-bakteriologischen Technik. Von **Martin Atz**, Med. Techn. Assistent am Hygienischen Institut der Universität Königsberg i. Pr., und Dr. phil. et med. **H. Otto Hettche**, Dozent am Hygienischen Institut der Universität München. Mit 24 Abbildungen. IV, 187 Seiten. 1935. RM 6.60

Bakteriologische Diagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Praxis des Medizinal-Untersuchungsamtes und der bakteriologischen Stationen. Ein Leitfaden für Ärzte, Studierende und technische Assistentinnen. Von Professor Dr. **Eduard Boecker**, Leiter, und Dr. **Fritz Kauffmann**, Assistent des Untersuchungsamtes am Pr. Institut für Infektionskrankheiten Robert Koch, Berlin. VII, 260 Seiten. 1931. RM 8.91

Repetitorium der gesamten Hygiene, Bakteriologie und Serologie in Frage und Antwort. Von Prof. Dr. **W. Schürmann**, Honorarprofessor an der Universität Münster. Sechste, völlig umgearbeitete Auflage. VIII, 268 Seiten. 1938. RM 6.60

Klinische Infektionslehre. Einführung in die Pathogenese der Infektionskrankheiten. Von Dr. med. habil. **Felix O. Höring**, Oberarzt der II. Medizinischen Klinik und Dozent an der Universität München. Mit einem Geleitwort von Professor Dr. A. Schittenhelm. VIII, 184 Seiten. 1938. RM 9.60, gebunden RM 10.50

VERLAG VON JULIUS SPRINGER / WIEN

Prophylaxe und Therapie der Infektionskrankheiten und Idiosynkrasien mit spezifischen und unspezifischen Mitteln. Von Dr. phil. et med. **Bruno Busson**, a. o. Universitätsprofessor, Vorstand der bundesstaatlichen Kontrollstelle im Serotherapeutischen Institut in Wien. IX, 237 Seiten. 1932. RM 18.60

Handbuch der Virusforschung. Herausgegeben von Professor Dr. **R. Doerr**, Basel, und Professor Dr. **C. Hallauer**, Bern. In zwei Hälften. Das Werk ist nur vollständig käuflich.

Erste Hälfte: **Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik. Morphologie der Virusarten. Die Züchtung der Virusarten außerhalb ihrer Wirte. Biochemistry and Biophysics of Viruses.** Mit 71 zum Teil farbigen Abbildungen im Text. XII, 547 Seiten. 1938. RM 66.—, gebunden RM 69.—

Zweite Hälfte: **Die Virusarten als infektiöse Agenzien. Die Immunität gegen Virusinfektionen. Die Technik der experimentellen Erforschung phytopathogener Virusarten.** Mit 19 Abbildungen im Text. XVI, 838 Seiten. 1939. RM 96.—, geb. RM 99.—

Archiv für die gesamte Virusforschung. Unter Mitwirkung von S. P. Bedson=London, J. Craigie=Toronto, A. Gratia=Lüttich, C. Hallauer=Bern, R. E. Shope=Princeton, K. M. Smith=Cambridge, W. M. Stanley=Princeton, W. J. Tulloch=Dundee, O. Waldmann=Insel Riems herausgegeben von Professor Dr. **Robert Doerr**, Basel. Das Archiv erscheint in Heften von wechselndem Umfange und in kurzen Zwischenräumen. Die Hefte werden einzeln berechnet und in Bänden von 600—800 Seiten vereinigt. Jährlich erscheinen etwa 1½ Bände. Höchstpries für 1941 RM 120.—

Zu beziehen durch jede Buchhandlung

Infektionskrankheiten. („Handbuch der inneren Medizin“, dritte Auflage, 1. Band.) Mit 395 zum Teil farbigen Abbildungen. XVI, 1299 Seiten. 1934.

RM 90.—, gebunden RM 96.—

Einleitung. — Sepsis. — Die Anginen. — Akuter Gelenkrheumatismus. — Erysipel. — Schweienerotlauf beim Menschen. — Influenza, Grippe. — Akute allgemeine Miliartuberkulose. — Akute Exantheme. — Pocken (Blattern, Variola). — Diphtherie. — Serumkrankheit und Serumanaphylaxie. — Tetanus. — Epidemische Kinderlähmung (Poliomyelitis anterior acuta, Heine-Medinsche Krankheit). — Meningokokkenmeningitis (übertragbare Genickstarre) und andere Meningokokkeninfektionen. — Encephalitis epidemica (lethargica). — Febris herpetica. — Keuchhusten. — Parotitis epidemica. — Ruhr, Dysenterie. — Cholera asiatica. — Die typhösen Krankheiten. — Febris undulans, Maltafieber und Bangsche Krankheit. — Fleckfieber (Typhus exanthematicus) und andere Erkrankungen der Fleckfiebergruppe. — Wolhynisches Fieber. — Schlammfieber. — Haffkrankheit. — Weiße Krankheit (Icterus infectiosus). — Aktinomykose, Rotz, Maul- und Klauenseuche, Trichinose, Milzbrand, Wut. — Psittacosis (Papageienkrankheit). — Tropenkrankheiten. — Lepra. — Pest. — Tularämie.

Tropische Dermatosen. Juxtaartikuläre Knoten. Rattenbißkrankheit. („Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten“, Band XII/1.) Mit 503 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 857 Seiten. 1932.

RM 168.—, gebunden RM 176.—

Inhaltsübersicht: *Framboesia tropica* (Framboesie). *Polypapilloma tropicum*. *Nodositas juxtaarticularis*. Gundo oder Anakhré. — *Ulcus tropicum* (tropischer Phagedaenismus). — Leishmaniosen der Haut und Schleimhäute. (Orientbeule und amerikanische Leishmaniosen.) — Exantheme und andere Hauterscheinungen bei exotischen Krankheiten. — *Verruga peruviana* oder Carrionsche Krankheit (Oroya-fieber). — Die Dermatomykosen in den Tropen. — Exotische Blastomykosen. — Die Rattenbißkrankheit. — Juxtaartikuläre Knoten. — Die ubiquitären Hauterkrankungen bei den farbigen Rassen. — Zoonosen der Haut in wärmeren Ländern. — Haut und Helminthen.

Die Lepra. Lepra in Literatur und Kunst. („Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten“, Band X/2.) Mit 219 zum Teil farbigen Abbildungen. XVIII, 907 Seiten. 1930.

RM 124.20, gebunden RM 131.40

Inhaltsübersicht: **Die Lepra.** Von Professor Dr. V. Klingmüller-Kiel. Mit 172 zum Teil farbigen Abbildungen. — **Lepra in Literatur und Kunst.** Von Dr. K. Grøn-Oslo. Mit 147 Abbildungen.

Die Malaria. Eine Einführung in ihre Klinik, Parasitologie und Bekämpfung. Von Professor Dr. med., Dr. med. h. c. **B. Nocht**, Hamburg, und Professor Dr. med., Dr. med. vet. h. c. **M. Mayer**, Hamburg. Zweite, erweiterte Auflage. Mit 24 Abbildungen und 2 farbigen Tafeln. V, 172 Seiten. 1936.

RM 15.60

Die pathogenen Protozoen und die durch sie verursachten Krankheiten. Zugleich eine Einführung in die allgemeine Protozoenkunde.

Ein Lehrbuch für Mediziner und Zoologen. Von Professor Dr. **Max Hartmann**, Mitglied des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Biologie, Berlin-Dahlem, und Professor Dr. **Claus Schilling**, Mitglied des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, Berlin. Mit 337 Textabbildungen. X, 462 Seiten. 1917.

RM 16.20

Über die pathologische Anatomie der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica Inada (Weilsche Krankheit). Von

Professor Dr. **Renjiro Kaneko**, Fukuoka. Mit 6 mehrfarbigen und 2 einfarbigen Tafeln. 181 Seiten. 1923. (Verlag von Julius Springer, Wien.)

RM 5.70

Carl Flüggés Grundriß der Hygiene. Für Studierende und praktische Ärzte,

Medizinal- und Verwaltungsbeamte. Elfte Auflage. Bearbeitet von E. Boecker, B. Bürger, W. Christiansen, H. Dornedden, F. Dubitscher, S. Ehrhardt, H. Engel, H. Ertel, O. Flössner, H. Göllner, E. Haagen, E. Hailer †, H. Haubold, F. Konrich, M. Kresiment, F. Lamprecht, W. Liese, W. Ludorff, E. Meier, E. Merres, R. Meyer, B. Möllers, H. Reiter, G. Rose, F. Rott, E. Schütt, O. Spitta, R. Weldert, T. Wohlfeil. Herausgegeben von Professor Dr. med. **Hans Reiter**, Präsident des Reichsgesundheitsamts, Honorarprofessor an der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin, und Professor Dr. med. **Bernhard Möllers**, Oberregierungsrat im Reichsgesundheitsamt, außerplanmäßiger Professor an der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin. Mit 201 Abbildungen. XVI, 889 Seiten. 1940.

RM 30.—, gebunden RM 33.—

Lehrbuch der Mikrobiologie und Immunbiologie. Von Dr. Dr. **Max Gundel**, Professor an der Medizinischen Akademie Düsseldorf, Direktor des Hygienischen Instituts des Ruhrgebietes zu Gelsenkirchen, und Dr. **Walter Schürmann**, Honorarprofessor an der Universität Münster, Ärztlicher Direktor der Reichsnappschafft zu Berlin. Zugleich zweite Auflage des Leitfadens der Mikroparasitologie und Serologie von E. Gotschlich und W. Schürmann. Mit 85 zum größten Teil farbigen Abbildungen. VIII, 456 Seiten. 1939. RM 22.50, gebunden RM 24.60

Nährböden und Farben in der Bakteriologie. Ein Grundriß der klinisch-bakteriologischen Technik. Von **Martin Atz**, Med. Techn. Assistent am Hygienischen Institut der Universität Königsberg i. Pr., und Dr. phil. et med. **H. Otto Hettche**, Dozent am Hygienischen Institut der Universität München. Mit 24 Abbildungen. IV, 187 Seiten. 1935. RM 6.60

Bakteriologische Diagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Praxis des Medizinal-Untersuchungsamtes und der bakteriologischen Stationen. Ein Leitaden für Ärzte, Studierende und technische Assistentinnen. Von Professor Dr. **Eduard Boecker**, Leiter, und Dr. **Fritz Kauffmann**, Assistent des Untersuchungsamtes am Pr. Institut für Infektionskrankheiten Robert Koch, Berlin. VII, 260 Seiten. 1931. RM 8.91

Repetitorium der gesamten Hygiene, Bakteriologie und Serologie in Frage und Antwort. Von Prof. Dr. **W. Schürmann**, Honorarprofessor an der Universität Münster. Sechste, völlig umgearbeitete Auflage. VIII, 268 Seiten. 1938. RM 6.60

Klinische Infektionslehre. Einführung in die Pathogenese der Infektionskrankheiten. Von Dr. med. habil. **Felix O. Höring**, Oberarzt der II. Medizinischen Klinik und Dozent an der Universität München. Mit einem Geleitwort von Professor Dr. A. Schittenhelm. VIII, 184 Seiten. 1938. RM 9.60, gebunden RM 10.50

Prophylaxe und Therapie der Infektionskrankheiten und Idiosynkrasien mit spezifischen und unspezifischen Mitteln. Von Dr. phil. et med. **Bruno Busson**, a. o. Universitätsprofessor, Vorstand der bundesstaatlichen Kontrollstelle im Serotherapeutischen Institut in Wien. IX, 237 Seiten. 1932. RM 18.60

Handbuch der Virusforschung. Herausgegeben von Professor Dr. **R. Doerr**, Basel, und Professor Dr. **C. Hallauer**, Bern. In zwei Hälften. Das Werk ist nur vollständig käuflich.

Erste Hälfte: **Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik. Morphologie der Virusarten. Die Züchtung der Virusarten außerhalb ihrer Wirte. Biochemistry and Biophysics of Viruses.** Mit 71 zum Teil farbigen Abbildungen im Text. XII, 547 Seiten. 1938. RM 66.—, gebunden RM 69.—

Zweite Hälfte: **Die Virusarten als infektiöse Agenzien. Die Immunität gegen Virusinfektionen. Die Technik der experimentellen Erforschung phytopathogener Virusarten.** Mit 19 Abbildungen im Text. XVI, 838 Seiten. 1939. RM 96.—, geb. RM 99.—

Archiv für die gesamte Virusforschung. Unter Mitwirkung von S. P. Bedson-London, J. Craigie-Toronto, A. Gratia-Lüttich, C. Hallauer-Bern, R. E. Shope-Princeton, K. M. Smith-Cambridge, W. M. Stanley-Princeton, W. J. Tulloch-Dundee, O. Waldmann-Insel Riems herausgegeben von Professor Dr. **Robert Doerr**, Basel. Das Archiv erscheint in Heften von wechselndem Umfang und in kurzen Zwischenräumen. Die Hefte werden einzeln berechnet und in Bänden von 600—800 Seiten vereinigt. Jährlich erscheinen etwa 1½ Bände. Höchstpreis für 1941 RM 120.—
