

**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  
ERLANGEN

ACHTER BAND

MIT 36 ABBILDUNGEN



BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1926

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung  
in fremde Sprachen, vorbehalten.  
Copyright 1926 by Julius Springer in Berlin.  
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1926

ISBN-13:978-3-642-90546-9      e-ISBN-13:978-3-642-92403-3  
DOI: 10.1007/978-3-642-92403-3

## **Zur Einführung.**

Auch in dem neu vorliegenden Bande werden wiederum eine Reihe aktueller Themata von besonderen Fachleuten zusammenfassend dargestellt.

H. Lubinsky und C. Praußnitz behandeln eingehend das wichtige Gebiet der „Lyssa“. G. B. Gruber faßt die jetzt bekannten Tatsachen über „Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr“ zusammen, A. Koegel die über „Leberegelkrankheit“. Sie hat ja durch ihre Verbreitung und wirtschaftliche Schädigung zu ernststen Besorgnissen Anlaß gegeben.

A. Loewy-Davos erörtert den heutigen Stand der „Physiologie des Höhenklimas“. Diese hygienisch wichtige Forschung hat in dem schweizerischen Institut für Hochgebirgsphysiologie und Tuberkuloseforschung eine ideale Pflegestätte gefunden.

L. Hirszfeld stellt das allgemein interessierende Problem der „Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung“ dar. C. Lewin beschreibt den Stand der „ätiologischen Krebsforschung“.

Zum Schluß hat O. Ulsamer alle Unterlagen gesammelt, welche für die „Chlorung des Trink- und Abwassers“ wesentlich sind, so daß auch diese hygienisch in neuester Zeit besonders wichtige Frage in den Ergebnissen einmal zusammenfassend behandelt ist.

Erlangen, im Oktober 1926.

**Der Herausgeber.**

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. <b>Lubinski</b> , Dr. Herbert, und Professor Dr. Carl <b>Prausnitz</b> , Lyssa	1
II. <b>Gruber</b> , Professor Dr. Georg B., Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr. (Mit 5 Abbildungen) . . . . .	165
III. <b>Koegel</b> , Privatdozent Dr. A., Die Leberegelkrankheit. (Mit 9 Abbildungen) . . . . .	266
IV. <b>Loewy</b> , Professor Dr. A., Der heutige Stand der Physiologie des Höhenklimas. (Mit 13 Abbildungen) . . . . .	311
V. <b>Hirszfeld</b> , Professor Dr. L., Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung. (Mit 9 Abbildungen) . . . . .	367
VI. <b>Lewin</b> , Professor Dr. Carl, Der Stand der ätiologischen Krebsforschung . . . . .	513
VII. <b>Ulsamer</b> , Dr. Otto, Die Chlorung des Trink- und Abwassers	661
Namenverzeichnis . . . . .	726
Sachverzeichnis . . . . .	747
Inhalt der Bände I—VIII . . . . .	755



# I. Lyssa<sup>1)</sup>.

Von

Herbert Lubinski und Carl Prausnitz-Breslau.

Inhalt.		Seite
<b>A) Epidemiologie, Pathologie, Ätiologie</b> . . . . .		2
1. Geschichtliches . . . . .		2
2. Verbreitung der Wut . . . . .		3
3. Natürliche Übertragungswege der Wut . . . . .		3
4. Das Krankheitsbild der Wut.		
a) Beim Hund . . . . .		6
b) Beim Menschen . . . . .		8
5. Die künstliche Übertragung . . . . .		12
Virus fixe . . . . .		13
6. Die Impfverfahren zur Übertragung der Lyssa . . . . .		17
7. Die Fundorte des Virus . . . . .		20
a) Nervensystem . . . . .		20
b) Speichel . . . . .		21
c) Andere Organe . . . . .		23
d) Blut . . . . .		23
e) Erbliche Übertragung . . . . .		23
f) Nervenleitung . . . . .		24
8. Pathologisch-anatomischer Befund . . . . .		26
Mikroskopische Ergebnisse . . . . .		26
9. Die Negrischen Körperchen . . . . .		28
a) Untersuchungsmethoden der N. K. . . . .		32
b) Weitere Untersuchungen über die Struktur . . . . .		34
c) Die staubförmigen, kokkenförmigen Gebilde . . . . .		36
d) Kritik . . . . .		38
e) Das Vorkommen in Speicheldrüsen . . . . .		40
10. Versuche der Züchtung des Virus . . . . .		41
11. Das Verhalten gegenüber physikalischen und chemischen Einwirkungen . . . . .		45
a) Filtration . . . . .		45
b) Diffusion . . . . .		46
c) Zentrifugierung . . . . .		47
d) Physikalische Schädigungen . . . . .		48
e) Chemische Einwirkungen auf das Virus . . . . .		51
12. Wutgifte . . . . .		54
13. Diagnose der Lyssa . . . . .		57

<sup>1)</sup> Teil A und B, Nr. 16, wurde von C. Prausnitz und Teil B, Nr. 14 und 15 von H. Lubinski bearbeitet.

	Seite
<b>B) Die Maßnahmen zur Bekämpfung der Tollwut</b> . . . . .	61
14. Verhütung des Ausbruchs der Wut beim gebissenen Menschen . . .	61
a) Gewinnung des Virus fixe . . . . .	61
b) Schutzimpfungsverfahren (Pasteur S. 62, Remlinger (a) S. 64, Calmette S. 64, Isabolinski und Zeitlin S. 65, Högyes S. 65, Protopopoff S. 66, Proescher S. 66, Phillips S. 67, Remlinger (b) S. 68, Ferran S. 68, Fuscariu S. 69, Babes S. 70, Alivisatos S. 73, Hempt S. 76, Pereira da Silva S. 77, Fermi S. 77, Puntoni S. 78, Semple S. 79, Krikorian S. 79, Harris S. 79, Cumming S. 80).	
c) Rabicides Serum . . . . .	82
d) Komplementbindungsversuche . . . . .	89
e) Antilyssin . . . . .	91
f) Chemotherapeutische Vorbehandlung . . . . .	91
g) Allergische Reaktion . . . . .	92
h) Impfschädigungen . . . . .	93
i) Statistik der Impferfolge . . . . .	114
k) Indikation zur Schutzimpfung . . . . .	121
l) Dauer des Impfschutzes . . . . .	122
m) Lokale Behandlung der Bißwunde . . . . .	123
n) Versandbarkeit des Impfstoffes . . . . .	124
o) Behandlung der ausgebrochenen Wut . . . . .	126
p) Nebenwirkungen der Schutzimpfung . . . . .	126
15. Bekämpfung der Lyssaverbreitung.	
a) Schutzimpfung der Hunde . . . . .	127
b) Bedenken gegen deren Durchführung . . . . .	132
c) Vererbung der Wutimmunität . . . . .	134
d) Gesetzliche Maßnahmen . . . . .	135
16. Pseudowut . . . . .	143
Literatur . . . . .	144

## A. Epidemiologie, Pathologie, Ätiologie.

### 1. Geschichtliches.

Die Tollwut — syn. Hundswut, Lyssa, Wasserscheu, Hydrophobie, Rabies (engl.), Rage (franz.), Rabbia (italien.) — ist dem Menschengeschlecht seit über 2 Jahrtausenden bekannt. In der ältesten zugänglichen Literatur der Ägypter und Assyrer, in der Bibel und den älteren griechischen Schriften von der Ilias bis zu Hippokrates wird sie noch nicht beschrieben: es ist schwer vorstellbar, daß eine so charakteristische Erkrankung der Beobachtung entgangen wäre; vielmehr muß man annehmen, daß sie — wenigstens bei Hund und Mensch — nicht oder höchstens ganz ausnahmsweise vorgekommen wäre; man kann allerdings mit Babes fragen, ob nicht vor dem Hund und dem Menschen noch andere Tiere infiziert waren, und wird hier besonders an die Nager zu denken haben. Die erste sichere Beschreibung der Wut des Hundes findet sich bei Aristoteles (gest. 322 v. Chr.), der ihre Übertragung von Hund zu Hund durch den Biß bereits gekannt hat. Ob er von der Wut des Menschen etwas gewußt hat, ist strittig (vgl. K. F. H. Marx). Die späteren medizinischen und Laienschriftsteller des Altertums, vor allem Celsus, Caelius Africanus, Galen, beschreiben die Symptome, auch der menschlichen Wut, genau und lehren das Ausbrennen der Wunde als einzigen Schutz vor der Krankheit. Die darauffolgenden 16 Jahrhunderte haben für die Fragen der Ätiologie wenig Neues gelehrt. Den eigentlichen Fortschritt in der Kenntnis der Krankheit brachte erst das 19. Jahrhundert: 1804 übertrug Zinke künstlich die Lyssa auf gesunde Hunde, Kaninchen und Hühner, indem er ihnen den Speichel toller Hunde in frisch gesetzte Wunden einpinselte. Dies war, wie es scheint, der Beginn der experimentellen Erforschung der Wut. 1813 verimpften Magendie und Breschet mit Erfolg den Speichel eines wutkranken Menschen auf Hunde. Die nächsten Jahrzehnte brachten zahlreiche Erweiterungen der Erkenntnis der Lyssa, insbesondere lehrte Galtier (1879), daß das Kaninchen leicht zu infizieren ist, sicher erkrankt und eine für den Experimentator weniger gefährliche Form der Krankheit durchmacht; er hat dadurch erst die Grundlage zur eingehenderen experimentellen Erforschung gelegt, auf welcher Pasteurs Arbeiten sich aufbauen konnten.

Pasteur und seinen ersten Mitarbeitern Chamberland und Roux verdanken wir die bahnbrechenden Untersuchungen, aus denen das konstante Vorkommen des Lyssaerregers im Zentralnervensystem der kranken Tiere hervorging, und hieraus folgend die Methode der sicheren Diagnose der Wut, die Möglichkeit ihrer Fortzuchtbarkeit im Kaninchengehirn, die Auffindung des Kaninchen-Passagevirus und damit das erste Verfahren der Wutschutzimpfung. Diesen klassischen Arbeiten, die vorwiegend in die Zeit von 1881—1888 fielen, ist bis heute keine Entdeckung auf dem Gebiet der Wut als gleichwertig an die Seite zu stellen, so wichtig auch die Feststellung der spezifischen Ganglienzelleneinschlüsse durch Negri (1903) und die sich daran anschließenden Arbeiten über den auch heute noch hypothetischen Erreger der Wut gewesen sind. So ist es eine Pflicht dankbarer Anerkennung gewesen, daß fast auf der ganzen Welt „Pasteur-Institute“ zur Erforschung und Bekämpfung der Lyssa errichtet worden sind.

## 2. Verbreitung der Wut.

Kein Land und kein Klima ist von der Lyssa verschont, ausgenommen Australien, wo jeder eingeführte Hund einer sechsmonatigen Quarantäne unterworfen wird. In Europa war die Seuche in den letzten Jahrhunderten weitverbreitet. Sie scheint periodische Zunahmen der Verbreitung unter den Hunden aufzuweisen, die sprunghaft bald das eine, bald das andere Land betrafen. Zu Anfang des 19. Jahrhunderts sollen nach Frosch (2) allein in Preußen jährlich 200—250 Menschen an Wut erkrankt und gestorben sein. Von 1871—1880 war die entsprechende Zahl für Deutschland nach den freilich nicht ganz vollständigen amtlichen Meldungen 290, in der Folge ging sie weiter zurück und betrug (seit Einführung der Pasteurschen Schutzimpfung 1885) für 1891—1900 nur noch 43; seit Gründung der deutschen Wutschutzabteilungen (1898 am Institut für Infektionskrankheiten in Berlin, 1906 am Hygienischen Institut der Universität Breslau) blieb die Zahl annähernd die gleiche und betrug 1901—1910: 46, 1911—1920: 44. Dabei ist die Zahl der im Reich festgestellten Fälle von Tollwut bei Hunden und anderen Tieren sowie der Bißverletzungen von Menschen durch tollwütige und verdächtige Tiere immer noch recht hoch — mehrere Hundert in jedem Jahr. Ähnlich war der Verlauf in den anderen europäischen Staaten. Nur in England ist es, dank seiner günstigen Lage, am Ende des vorigen Jahrhunderts gelungen, durch scharfe Durchführung des Maulkorbzwanges und durch sechsmonatige Absonderung und amtstierärztliche Überwachung aller eingeführten Hunde die früher sehr verbreitete Wut, wie es scheint lückenlos, auszurotten. In den meisten europäischen Ländern ist seit dem Krieg eine erhebliche Zunahme der Wut unter den Tieren festzustellen, während die menschlichen Erkrankungen, jedenfalls dank der peinlichen Durchführung der Schutzimpfung, keine wesentliche Zunahme aufgewiesen haben. Australien ist wohl das einzige Kulturland, das sich durch strenge Quarantänemaßnahmen dauernd wutfrei gehalten hat.

## 3. Natürliche Übertragungswege der Wut.

Ähnlich wie die Pest primär eine Krankheit der Nagetiere ist und nur ausnahmsweise auf den Menschen übertragen wird, ist die Tollwut wenigstens in den Kulturländern primär eine enzootische Erkrankung der Hunde, und nur

selten werden andere Tiere und Menschen von ihnen aus angesteckt. Diese Tatsache dürfte wesentlich mit den Lebensgewohnheiten des Hundes zu erklären sein, seiner verhältnismäßig großen Freiheit, seiner Wanderlust, seiner von Natur schon in gesunden Tagen hohen Neigung zu kämpfen und zu beißen, alles Eigenschaften, die in den frühen Stadien der Wut, in denen der Speichel des Hundes schon infektiös ist, stark verschärft sind. Durch diese Umstände ist meistens das sprunghafte Auftreten der Wut an oft weit entfernten Orten und ihr zähes Festhaften an den bereits infizierten Gegenden zu erklären. Für die Kulturländer stellen daher unzweifelhaft die Hunde den Hauptbehälter des Krankheitsstoffes dar; vor allem sind es die herrenlos umherirrenden, die jeder Kontrolle entgehen, bald hier, bald da durch ihren Biß neue Ansteckungsherde setzen, bis sie schließlich erschöpft, gelähmt am Wegrand der Krankheit erliegen. Daß auch andere Tiere, z. B. Katzen, unter Umständen eine ähnliche Rolle spielen können, ist zuzugeben, aber ihre Lebensgewohnheiten eignen sich doch in geringerem Maße für die Verbreitung der Krankheit. Inwieweit andere Tiere, besonders die Ratten, als Wutüberträger oder gar als Reservoir in Betracht kommen [Fermi (2 b)], steht noch nicht fest; wie J. Koch mit Recht sagt, würde bei stärkerer Verbreitung der natürlichen Infektion unter diesen Tieren doch wohl die Übertragung auf gewisse Haustiere, wie Pferde, Schafe, Schweine, Rinder, Hühner, häufiger sein müssen. Dagegen kommt in Ländern niedrigerer Kulturstufe den Verwandten des Hundes, den Wölfen, Füchsen, Schakalen, Hyänen, erhebliche Bedeutung zu; besonders die Wolfsbisse bedingen infolge der viel schwereren Verletzungen häufiger das Haften der Infektion am Gebissenen und werden daher besonders gefürchtet.

Von tollen Hunden werden außer den Hunden oft auch andere Haustiere gebissen: ein Teil erkrankt und stirbt an Wut. In Deutschland erkrankten von 1910—1915 an Wut 1583 Hunde, 254 Rinder, 17 Pferde, 15 Schweine, 12 Schafe, 22 Katzen, 7 Ziegen, 2 Hühner, zusammen 1912 Tiere (Fröhner und Zwick). Auch unter den Wildbeständen kommen gelegentlich schwere Epizootien vor, die wohl in der Regel von tollen Hunden ausgegangen sein mögen; so starben 1888 in Südengland aus einer Damwildherde von 650 Tieren nach Adami 500 an Wut. In Ländern mit ausgedehnter Viehzucht können sehr schwere Verluste durch Enzootien von Wut entstehen: vor einigen Jahren starben in Colorado von einer 300köpfigen Rinderherde 70 an Lyssa (Newsom); meist findet wohl hier die Übertragung durch die Schäferhunde statt. Eine sonderbare Ausnahme stellt die schwere, übrigens etwas atypisch verlaufene Enzootie dar, die seit 1908 im Staate Santa Catarina in Brasilien herrschte: allein von 1913—1918 fielen etwa 30% aller Pferde, 15% der gesamten Rinder; die Krankheit verlief unter dem Bild der stillen Wut, ihre Übertragung geschah nicht durch Hunde, sondern nachweislich durch blutsaugende Fledermäuse (Haupt und Rehaag). In Ägypten wurde Wut der Kamele beobachtet — bedenklich wegen der tiefen Bißverletzungen durch diese Tiere (Dolbey und el Katib). Als eine besondere Seltenheit sei die von Manouélian und Viala (1) an einer jungen, aus Abessinien eingeführten Löwin festgestellte Erkrankung erwähnt. Nach Casper, Högyes wurde natürlich vorkommende Lyssa beobachtet bei Hund, Mensch, Katze, Rind, Pferd, Esel, Maultier, Maulesel, Schaf, Ziege, Schwein, Wolf, Fuchs, Schakal, Hyäne, Dachs, Stachelschwein, Marder, Affe, Hirsch, Reh, Antilope, Kamel, Ichneumon, Stinktief, Wiesel; Kraus (10) nennt außerdem Bär, Elch,

Affe, Fledermaus, Igel, Iltis, Eichhörnchen, Hase, Kaninchen, Meerschwein, Ratte, Maus. Die experimentelle Übertragung ist ferner gelungen auf Kaninchen, Meerschwein, Murmeltier, Ratte, Maus, Huhn, gewisse Eulen- und Habichtarten, junge Tauben, Frösche.

Die Infektion des Menschen ist nach Bollinger durch den Biß von Hunden in 90%, von Katzen und Wölfen in je 4%, von Füchsen in 2% bedingt; doch ist diese Verteilung natürlich örtlich sehr verschieden. Anders gestaltet sich das Verhältnis in Ländern, wo größere Raubtiere vorkommen, z. B. nach Högyes:

Infektion durch tolle:	Frankreich <sup>1)</sup> 1850—1876	Pasteur-Institut Paris <sup>2)</sup> 1887—1895	Pasteur-Institut Budapest <sup>2)</sup> 15. 4. 1890 bis 31. 12. 1895
Hunde . . . . .	707	13315	4481
Katzen . . . . .	23	823	387
Wölfe . . . . .	38	17	19
Füchse . . . . .	1	2	1
Schakale . . . . .	0	5	0
Pferde . . . . .	0	32	14
Esel und Maultiere . .	0	27	3
Ochsen, Kühe, Kälber.	1	53	26
Schafe . . . . .	0	4	0
Schweine und Ferkel .	0	11	16
Kaninchen . . . . .	0	0	1
Menschen . . . . .	0	7	13
Zusammen	770	14296	4961

Mehrfach ist die Übertragung der Krankheit durch den Biß von Hunden erfolgt, die noch gesund erschienen, aber, wie sich später herausstellte, sich in der Lyssainkubation befanden, vgl. S. 22. Auch das Hineingelangen von Speichel kranker Tiere in frische Kratzwunden (z. B. von Hunden oder Katzen), manchmal auch in ältere Wunden, kann die Krankheit herbeiführen. Babes und Vasiliu konnten zwar kleine, oberflächliche Wunden von Hunden nach 24 Stunden nicht mehr infizieren, tiefere Kopfwunden aber noch nach 72 Stunden. Neben den seltenen Fällen, wo Verletzungen durch tolle Katzen menschliche Lyssa verursachten, sei ein eigenartiger Fall erwähnt: Ein toller Hund geiferte eine Katze an, diese kratzte kurz danach ihre Herrin, als sie sie auf den Arm nahm; die Herrin starb an Wut, die Katze blieb gesund (Kocewaloff). Pace (2) berichtet einen typischen Fall von menschlicher Lyssa, bei dem die Übertragung dadurch erfolgte, daß der tolle Hund seinem Herrn die Nase und Nasenlöcher mit der Zungenspitze leckte. Remlinger (2) beschreibt einen ebenfalls typischen Fall von Lyssa bei einem Mann, dem bei der Defäkation der unverletzte Anus von einem Hunde geleckt wurde; der Hund ging 4—5 Tage, der Mann 42 Tage später zugrunde. Wutinfektionen von Menschen durch den Biß toller Pflanzenfresser sind sehr selten, doch sah J. Koch (5) einen Fall nach Pferdebiß, Remlinger (6) nach Mäusebiß. Übertragungen von Mensch zu Mensch, die an sich denkbar wären, sind außer einem eigenartigen Fall, den Palmirski und Karlowski berichtet haben, nicht bekannt geworden: Hier coitierte ein 33jähriger Mann mit seiner Bedienungsfrau, die sich am ersten Krankheitstag

1) Todesfälle von Menschen nach Biß durch die betr. Tiere.

2) Schutzimpfungen von Menschen nach Biß durch die betr. Tiere.

der Lyssa befand, und starb selber an Wut; die Verfasser nehmen an, daß die Ansteckung durch Biß- oder Kratzwunden, vielleicht auch durch Kuß erfolgt sei; angesichts der Tatsache, daß dies der einzige berichtete Fall einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung ist, wird er mit Skepsis zu beurteilen sein; es wäre immerhin denkbar, daß beide Erkrankungsfälle eine gemeinsame Ansteckungsquelle (Hund?) gehabt hätten. Zuzugeben ist freilich, daß der Fall theoretisch denkbar wäre, da die Infektiosität des Speichels toller Menschen durch Tierversuche bewiesen ist.

Bezüglich der Übertragung der Wut auf indirektem Wege durch Gegenstände, die mit dem infektiösen Speichel toller Tiere in Berührung gekommen sind, lagen bis vor kurzem, abgesehen von dem oben angeführten Fall von Kocewaloff keine beweisenden Beobachtungen vor. Um so wichtiger ist der folgende, jüngst von Kraus (10) mitgeteilte Fall: Ein sicher wutkranker Hund zerriß einem Knaben die Hose; dessen Mutter flickt das Loch und beißt den zum Nähen verwendeten Faden ab; hierbei verletzt sie sich leicht an der Unterlippe. Sie stirbt 14 Tage danach an Wut.

#### 4. Das Krankheitsbild der Wut.

##### a) Beim Hund.

Von den durch einen tollen Hund gebissenen Hunden erkrankt nach Högyes  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ , was ungefähr mit dem Ergebnis der künstlichen subcutanen Impfungen übereinstimmt. Als normale Inkubation gibt er 30—60 Tage an, selten ist sie kürzer, ausnahmsweise bis 12 Monate; bei ganz jungen Hunden ist sie nach Remlinger (15) etwas kürzer. Im Krankheitsverlauf pflegt man zwei Formen zu unterscheiden, die „rasende“ und die „stille Wut“. Zweckmäßiger ist die von Fröhner und Zwick empfohlene Einteilung in a) das prodromale oder melancholische, b) das Reiz- oder maniakalische und c) das paralytische oder Endstadium; bei abgekürztem oder fehlendem Reizstadium hat man eben das Bild der paralytischen oder stillen Wut, die in manchen Gegenden, z. B. in den Polarländern, der Türkei, angeblich auch in den Vereinigten Staaten, vorherrscht. In Deutschland und Frankreich ist die „rasende“ Wut die häufigste Erscheinungsform (80—85% nach Marie).

Das Prodromalstadium dauert selten über 2 Tage; es ist ausgezeichnet durch leichtes Fieber, Veränderung des Benehmens und erhöhte Reflexerregbarkeit: meist sind die Tiere mürrisch, reizbar, schreckhaft, selten freudig erregt; bald verkriechen sie sich in entfernte Winkel, bald irren sie unruhig umher, wechseln die Lagerstelle, vielleicht unter dem Eindruck von Halluzinationen, und sind ungehorsam. So kann es schon in diesem Stadium, in dem noch keine eigentliche Beißsucht besteht, zu Meinungsdivergenzen zwischen Herrn und Hund kommen — zur Züchtigung und in der Gegenwehr zum Biß. Seltener sind die Tiere in dieser Zeit zutraulicher als gewöhnlich und lecken ihren Herrn, was auch eine Gefahr darstellt, da schon in dieser Zeit der Speichel infektiös sein kann. — Die alte, längst verheilte Bißstelle, in welche das Virus eingedrungen war, wird auffallend viel geleckert, wahrscheinlich ist sie Sitz von Parästhesien. — Der Appetit ändert sich, es werden unverdauliche Dinge gefressen, die der Hund in gesunden Tagen nie anrührte, wie Stroh, Holz, Lumpen, Papier, Leder, Haare, Erde, Steine, Glas, Eisen, der eigene Kot und Harn. — Noch bestehen anscheinend

normale Intervalle, aber schon treten zeitweilig leichte Schlingkrämpfe, Würgebewegungen und Temperatursteigerungen zutage.

Das Reizstadium kann etwa 3—4 Tage dauern. In ihm ist die Gefahr für die Umgebung besonders groß, da die Unruhe und Erregbarkeit aufs höchste gesteigert, aber die grobe Kraft noch gut erhalten ist. Die Tiere halten es in der Behausung nicht aus, reißen sich los und irren ziellos umher, legen dabei oft ungeheure Strecken zurück (50 km und mehr an einem Tage sind beobachtet, 10 km kommen häufig vor). — In diesem Stadium treten unvermittelt die bekannten, gefährlichen Wut- und Krampfanfälle auf, in denen die Tiere sinnlos in alles hineinbeißen, was ihnen in die Quere kommt: Menschen, Tiere, Stangen, glühende Kohlen u. a. Zuweilen verstümmeln sie sich selber durch tiefe Bisse in die Extremitäten oder Geschlechtsteile. Das für die menschliche Wut charakteristische Symptom, die Wasserscheu, fehlt stets: tolle Hunde schwimmen durch Flüsse, sie können auch trinken, nur hören sie bald auf, anscheinend wegen der Schlingbeschwerden. Schon in diesem Stadium kommen Störungen im Gebiet von Hirnnerven vor, wie Mydriasis oder Myosis, zuweilen Alternieren davon, Strabismus, stierer Blick (Pfeil) und vor allem die typischen Stimmbandlähmungen. Dies ist der Grund für die wichtige Änderung der Stimme beim tollen Hunde. Boulay gibt die folgende Schilderung dieser Änderung: „An Stelle des normalen sonoren Gebells, einer Folge gleich langer und gleich lauter Anschläge, ist das Gebell des tollen Hundes rau, heiser, in tiefer Tonart; auf einen ersten lauten Anschlag (à pleine gueule) folgen sofort 5—8 Heullaute, die aus der Tiefe des Rachens kommen, wobei sich die Kiefer (zum Unterschied vom normalen Bellen) nicht ganz schließen.“ — Diese Lähmungen leiten über in das

Endstadium, das durch zunehmende Lähmungen, zuerst der Hinterläufe, des Unterkiefers (Speichelfluß), dann auch anderer Muskelgruppen ausgezeichnet ist und in einem oder mehreren Tagen unter äußerster Abmagerung fast stets zum Tode führt. Von diesem typischen Verlauf gibt es aber alle möglichen Abweichungen. Die häufigste ist die paralytische oder stille Wut, bei der das Reizstadium mehr oder minder kurz ist oder ganz fehlt; der Speichel dieser Tiere ist aber ebenso infektiös wie bei rasender Wut. Nach Pfeil soll die Erkrankung bei Polarchunden regelmäßig unter dieser Form verlaufen.

Die Krankheitsdauer beträgt meistens 2—10 Tage. In ganz seltenen Fällen kann der Hund auch nach ausgebrochener Wut genesen [Boulay, Pasteur, Högyes, Babes (4), J. Koch (1, 5), Dammann und Hasenkamp, Menecier (zit. Högyes), Remlinger (12)]. Besonders wichtig sind die Fälle der letzten drei Autoren, da hier die Verimpfung des während der Krankheit entnommenen Speichels auf je ein Kaninchen und Hund bzw. Meerschwein Wut erzeugte (allerdings arbeiteten Dammann und Hasenkamp nur mit Virus fixe). Auch Kaninchen können nach Pasteur, Babes (4), J. Koch (2), Remlinger (26), d'Aunoy an Wut erkranken und genesen; im letzteren Fall wurde die Krankheit ebenfalls durch Verimpfung des Speichels sichergestellt.

Celli und Marino Zucco haben als erste das Bild der „konsumptiven Wut“ des Hundes beschrieben, bei der keine charakteristischen nervösen Erscheinungen, sondern nur Marasmus beobachtet wird. Die Deutung dieser Fälle ist deshalb schwierig, weil Impfversuche mit dem Gehirn und Rückenmark solcher Tiere negative Ergebnisse zu liefern pflegen.

In seltenen Fällen soll die Lyssa beim Hund recurrierend verlaufen; Babes (5) beschreibt 2 Fälle, in denen die Hunde ein deutliches Reizstadium durchmachten und Menschen bissen, sich dann wieder beruhigten, bis 12 bzw. 8 Tage später die rasende Wut ausbrach; im ersten dieser Fälle starb ein in der ersten Irritationsphase gebissenes Kind noch früher als der Hund. Ähnliche Fälle haben v. Löte, Konrádi (2) und Herrmann (3) beschrieben. Babes und Bobes berichten von einer Katze, die 2 Tage lang alle Anzeichen rasender Wut aufwies und 2 Kinder biß; sie blieb 11 Tage lang symptomfrei, hatte aber dann am 12., 17. und 34. Tage je einen Anfall, in deren letztem sie unter Lähmungen starb; der Tierversuch war positiv. Noch beweisender ist ihr zweiter Fall: ein typisch toller Hund beißt 3 Menschen und mehrere Hunde; am Tage danach verschwinden alle Symptome; 25 Tage später erneuter Wutanfall, in dem weitere 2 Personen gebissen werden; der Hund wird getötet, der Tierversuch ist positiv. Am selben Tag erkrankt eine von den zuerst gebissenen Personen, die nicht geimpft waren, an typischer Lyssa und stirbt am Tag danach. Angesichts der Seltenheit solcher Fälle ist wohl eine gewisse Skepsis angebracht. Immerhin wird man bei der Frage nach der Indikation zur Schutzimpfung in Fällen, wo das verletzende Tier später gesund schien, mit solchen Möglichkeiten sehr ernsthaft rechnen müssen.

Von sonstigen organischen Symptomen interessiert außer dem bereits erwähnten Fieber das Blutbild. Sawatejeff fand an 6 Hunden Erhöhung der Erythrocytenzahl (einmal bis 7 Millionen), Vermehrung der Leukocyten auf 30—35 000; die Neutrophilen machten 88% aus, waren also absolut und relativ vermehrt, die Mononucleären waren absolut vermehrt, die Lymphocyten absolut normal, also relativ vermindert, die Eosinophilen fehlten; Kernverschiebung bestand nicht. Ähnliche Ergebnisse fand am Virus fixe-infizierten Kaninchen Ohashi. — Manchmal besteht Albuminurie, sehr häufig Glykosurie.

Eine gute Schilderung des Krankheitsbildes bei Wölfen, das der geschilderten rasenden Wut des Hundes entspricht, gibt di Mattei. — Im wesentlichen ähnlich sind die Lyssasymptome bei den anderen Haustieren und dem Geflügel. Bei Vögeln wird besonders oft chronischer und abortiver Verlauf beobachtet.

### b) Das Krankheitsbild beim Menschen.

Das Krankheitsbild zeigt weitgehende Ähnlichkeit mit dem des Hundes. Die Inkubation beträgt meist 20—60 Tage, doch kommen auch erhebliche Abweichungen nach oben und unten vor. Nach Högyes erkrankten und starben

von 210 Lyssapatienten

im	1. Monat	nach dem	Biß	58 Lyssapatienten
„	2.	„	„	80
„	3.	„	„	46
„	4.	„	„	7
„	5.	„	„	4
„	6.	„	„	3
„	7.	„	„	3
„	8.	„	„	2
„	10.	„	„	2
„	12.	„	„	1
„	13.	„	„	2
„	14.	„	„	1
„	22.	„	„	1



Extrem lange Inkubation beobachtete Babes (5) ausnahmsweise bei Schutzgeimpften —  $1\frac{1}{2}$  bzw.  $2\frac{1}{2}$  Jahre. Zur Erklärung solcher Fälle wird vielfach angenommen, daß das Virus entweder an der Eingangspforte oder im Zentralnervensystem unschädlich vegetieren kann, bis es durch eine Gelegenheitsursache (Trauma, Überanstrengung, Abkühlung, Alkoholmißbrauch, psychische Einflüsse) mobilisiert wird [Remlinger (20)]. — Bei den vereinzelt in der Literatur verzeichneten Fällen mit noch längerer Inkubation wird wohl die Möglichkeit einer Neuinfektion in der Zwischenzeit kaum von der Hand zu weisen sein.

Die kürzeste, zuverlässig beobachtete Inkubationszeit beträgt 12 Tage; so sah in den letzten Jahren in Serbien Alivisatos (2) je einen Fall zu 10 und 13, in Siebenbürgen Konrádi (10) 5 Fälle zu 14, 4 zu 13, 2 zu 12 Tagen, in Lettland Adelheim mehrere Fälle zu 14 Tagen; man könnte versucht sein, die gerade in den letzten Jahren häufig erfolgten Beobachtungen solcher Fälle mit einer vielleicht infolge des Kriegs erhöhten Virulenz des Erregers zu erklären. Beschleunigend scheinen auch tiefe, ausgedehnte Verletzungen, wie Wolfsbisse, zu wirken, die ein reichlicheres Eindringen des Virus in die Gewebe bedingen. Hierdurch werden natürlich die Aussichten der Schutzimpfung sehr ungünstig beeinflußt, da man zur Erzielung einer ausreichenden Immunität auf eine nicht zu kurze Inkubationszeit angewiesen ist. Nach den meisten Statistiken scheint bei Kindern die Inkubation etwas kürzer zu sein als bei Erwachsenen, vielleicht weil bei ihnen Gesichts- und Handbisse häufiger sind, die nicht nur prognostisch ungünstiger sind, sondern auch wegen des kürzeren Weges von der Verletzungsstelle zum Gehirn eine kürzere Inkubation aufweisen [Babes (5)]. Auch beim Menschen sind drei Krankheitsstadien zu unterscheiden:

1. Das meist vorhandene Prodromalstadium: leichte Unruhe und Angstzustände treten auf, der Gesichtsausdruck verrät Depression; oft besteht hartnäckiger Kopfschmerz, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme [manchmal mehrere Kilogramm in 2—3 Tagen — Babes (5)]. Wichtige, wenn auch nicht konstant vorkommende Symptome sind das prämonitorische Fieber und eine Empfindlichkeit der Bißstelle, die sich zuweilen wieder entzündet, manchmal auch Anschwellung der regionären Lymphdrüsen. — Im Vordergrund stehen die psychischen Erscheinungen: manche Kranke suchen die Einsamkeit, führen lange Spaziergänge aus, die zuweilen ein wenig an das planlose Vagabundieren der tollen Hunde erinnern. Das depressive Wesen der Kranken wird manchmal unvermittelt durch ungewohnte, anfallsweise auftretende Lebhaftigkeit und Lustigkeit abgelöst. Der Schlaf ist unruhig, durch quälende Träume unterbrochen. Gelegentlich treten Halluzinationen auf, z. B. Geruchshalluzinationen bei einem an der Nase gebissenen Patienten von Roux. Gamaleia beschreibt anfallsweises Niesen bei einem anderen Fall von Nasenbiß. Oft entwickelt sich eine Hyperästhesie auf der ganzen Haut sowie in Auge und Ohr. — Die Symptome können periodisch an- und abschwellen. Das Stadium dauert gewöhnlich 2 bis 6 Tage, soll aber auch mehrere Monate anhalten können (bei einem von Roux beobachteten Kind).

2. Unter allmählicher Verschärfung der Symptome entwickelt sich das Reizstadium, bei welchem Erscheinungen von seiten des verlängerten Markes vorherrschen: veränderte Atmung, Pulsbeschleunigung, zuweilen Schluckkrämpfe, Erbrechen. Die Atmung ist erschwert, ruckartig, von tiefen, seufzenden Inspira-

tionen unterbrochen; oft besteht Präkordialangst. Gleichzeitig treten Schluckbeschwerden auf. „In einem bestimmten Augenblick, wo die kranke oder die bis dahin noch anscheinend gesunde Person ein mit Wasser oder anderer Flüssigkeit gefülltes Glas an die Lippen bringt, tritt plötzlich im Schlund eine furchtbare Empfindung auf; alsbald folgen krampfhaft, schmerzhaft Kontraktionen, die in die Atmungsorgane und das Herz ausstrahlen. Den ganzen Körper durchläuft ein Schauer, die Hände zittern, der Blick wird stier, die Kiefer sind verkrampft, es besteht schmerzhaftes Herzklopfen, die Atmung bleibt inspiratorisch stehen, manchmal werden heisere Laute ausgestoßen. Der Anfall dauert nur wenige Sekunden, aber er hinterläßt ein solches Entsetzen, daß der Kranke trotz des quälenden Durstes an das Wassertrinken nicht einmal zu denken wagt. Wenn er, von seiner Umgebung ermutigt, nochmals versucht zu trinken, werden jedesmal die Anfälle in immer zunehmender Heftigkeit ausgelöst“ [Babes (5)]. Später genügt hierzu der Anblick von Wasser, das Geräusch fließenden Wassers, der Gedanke daran, auch sonstige leichte Reize, wie ein Lichtschein, ein plötzliches Geräusch, unvermutete Berührung des Bettes, Anblasen, ein Luftzug. Die Atmungs- und Schluckkrämpfe, die „Hydrophobie“ und „Aerophobie“ sind für die menschliche Lyssa sehr charakteristische Symptome. Daneben sieht man schon frühzeitig Zittern der Zunge, der oberen Extremitäten und des Gesichtes, Verstärkung der Sehnenreflexe, zuweilen klonische Extremitätenkrämpfe. Die Pupillen sind etwas erweitert, reagieren lebhaft und geraten auf periphere Reize hin in langsame Oszillationen (Högyes). Das Sensorium ist aufs höchste erregt, der Kranke befindet sich in dauernder körperlicher und seelischer Unruhe, die Sprache ist lebhaft und abgehackt, die Stimme verändert. Selten wird der Patient aggressiv, in einigen Fällen ist Beißsucht beobachtet worden, meist wird es sich aber bei den angeblichen Bissen nur um schnappende Kieferkontraktionen gehandelt haben.

Für den Patienten qualvoll, für die Umgebung gefährlich ist die ungeheuer starke Speichelabsonderung. Anfangs (Sympathicusreizung) ist er zähe und fadenziehend, der Kranke sucht ihn durch fortwährendes Räuspern herauszubringen; später (Großhirnreizung) wird er dünnflüssig und sehr reichlich, fließt zum Munde heraus, bildet eine Lache um das Bett. Zuweilen macht der Kranke seine Umgebung auf die Gefahr aufmerksam, andere schleudern ihren Speichel mit der Hand in höchster Erregung im Zimmer herum, werfen ihn dem Pflegepersonal ins Gesicht.

Der Verstand ist, wenigstens in den anfallsfreien Zwischenräumen, meist bis zum Ende erhalten, der Kranke ist über seinen Zustand gewöhnlich vollkommen im klaren. Die geschilderten Reizerscheinungen sind im allgemeinen um so schwerer, je kräftiger und hemmungsloser der Kranke ist; intellektuelle, schwächliche Personen, Frauen und Kinder pflegen ruhiger zu sein.

3. Der Tod kann schon in diesem Stadium auf der Höhe eines Anfalls eintreten; in der Regel aber folgt noch ein Lähmungsstadium von einigen Stunden Dauer, in welchem unter Nachlassen der Schluckkrämpfe und Atemnot, und unter allmählicher Beruhigung („Scheinbesserung“) das Ende eintritt. In manchen Fällen kommt es überhaupt nicht zur Ausbildung des typischen Reizstadiums mit Wasser- und Luftscheu, sondern es folgt auf das Prodromalstadium unmittelbar das Lähmungsstadium; aber auch bei diesen Fällen, die dem Bild der stillen Wut

der Hunde entsprechen, ist die Seelenangst der meist bei vollem Bewußtsein befindlichen Kranken äußerst quälend. Die paralytische Form der Wut soll nach Högyes besonders oft nach sehr zahlreichen oder sehr tiefen Bißverletzungen auftreten, wo eine große Menge des Ansteckungsstoffes rasch in den Körper gelangt.

Gegenüber den Erscheinungen von seiten des Nervensystems treten alle anderen organischen Symptome zurück. Die Temperatur ist meistens schon im Prodromalstadium erhöht; bei den während der Schutzimpfung bei uns erkrankenden Personen, besonders den Kindern, war stets Fieber mit Angina oder ohne Organbefund das erste lyssaverdächtige Symptom. Gegen Ende der Krankheit steigt die Temperatur über  $40^{\circ}$  und kann, ähnlich wie beim Tetanus, postmortale Steigerungen um  $1-1\frac{1}{2}^{\circ}$  aufweisen. Der Puls wird entsprechend dem Fieber und dem Kräfteverfall beschleunigt und schwach. Der Urin ist spärlich, hochgestellt und enthält selten Eiweiß, meistens Zucker.

Die ganze Krankheitsdauer wechselt sehr: nach einer Statistik der französischen Hygienekommission über 378 Fälle trat der Tod ein:

am 1. Krankheitstag in 20 Fällen.			
„ 2.	„	„ 89	„
„ 3.	„	„ 69	„
„ 4.	„	„ 128	„
„ 5.	„	„ 20	„
„ 6.	„	„ 33	„
„ 7.	„	„ 7	„
„ 8.	„	„ 9	„
„ 9.	„	„ 2	„
„ 15.	„	„ 1	„

Bezüglich der Prognose ist zu unterscheiden zwischen der Bißverletzung (bzw. sonstigen Infektionsgelegenheit) und der ausgebrochenen Krankheit. Für jene ist eine große Zahl von Statistiken aufgestellt worden, über die bei der Besprechung der Statistik der Wutschutzimpfung näher berichtet werden soll. Man wird nicht sehr fehlgehen, wenn man das Verhältnis der Erkrankten zu den Gebissenen im großen Durchschnitt auf etwa 15% schätzt. Unterschiede ergeben sich nicht nur je nach der Zahl und Tiefe der Bisse, nach dem Ort der Verletzung, sondern es bestehen merkwürdigerweise auch geographische Differenzen: es scheint Gegenden zu geben, in denen die Wut vom Hund auf den Menschen nicht übertragbar ist, so nach Bouffard und Heckenroth in Französisch-Senegal, nach Tschihatscheff in Kleinasien. Darauf, daß in der Tat gewisse biologische Unterschiede zwischen den einzelnen Straßenvirusstämmen ein und derselben Gegend bestehen, schließt Puntoni (3) aus Versuchen über gekreuzte Immunisierung an Kaninchen. Jedoch bedürfen diese Fragen noch eingehenderer Erforschung.

Daß zum Zustandekommen der Wut eine Bißverletzung nicht nötig ist, beweisen Fälle, wo die Ansteckung durch Lecken der Hände [Babes (5)], der Nase [Pace (2)], des Afters [Remlinger (2)] oder beim Hantieren mit dem Futternapf des kranken Hundes erfolgte; wahrscheinlich bestanden hier frischere Schrunden der Haut, vgl. S. 5.

Eine gewisse Prädisposition sollen angeblich Alkoholismus, Nervosität, Epilepsie geben — wir können uns hiervon nicht überzeugen, denn die meisten Fälle, die wir sahen, betrafen bisher anscheinend gesunde Kinder, während unsere Alkoholiker und Neurastheniker, soweit feststellbar, nicht erkrankt sind. Über die Vorbeugung wird im 14. Abschnitt auf S. 64 eingehend berichtet werden. Hier sei nur erwähnt, daß nicht nur die Art der Wunde für den Ausbruch der Lyssa wesentlich ist, sondern auch ihre Frühbehandlung: zweifellos gewährt sofortiges Ausbrennen einen gewissen, wenn auch nicht absoluten Schutz; weniger wirksam sind Ätzungen, Anwendung desinfizierender Lösungen usw.

Gegenüber dieser zahlenmäßig nicht zu fassenden, relativ günstigen Prognose der Bißverletzung ist nach ausgebrochener Krankheit die Aussicht auf Heilung verschwindend gering. Verbürgte Heilungen liegen beim Menschen nicht vor; manche aus früherer Zeit stammende Berichte beruhen möglicherweise auf Verwechslungen mit Tetanus, Delirium tremens, Datura-  
vergiftung, Sonnenstich, Epilepsie, Hysterie. Da jedoch, wie erwähnt, beim Hund Heilung der Wut vereinzelt festgestellt worden ist, so kann sie auch beim Menschen nicht von vornherein abgelehnt werden. In der Tat hat Högyes einige Fälle von Laveran, Roux und Chantemesse sowie von Novi und Poppi angeführt, wo während der Schutzimpfung gewisse Wutsymptome auftraten, aber unter energisch fortgesetzter Schutzimpfung sich zurückbildeten, sowie einen ähnlichen Fall von Bordoni - Uffreduzzi, der ohne Behandlung genas. Eben-  
dahin gehört der Fall von Lebell und Veseco, der ausgesprochene Hydro- und Aerophobie zeigte, aber ausheilte (Erkrankung während der Schutzimpfung). Alle diese Fälle sind jedoch nur mit größter Vorsicht zu verwerten, da das einzige sichere Kriterium, der Tierversuch mit dem Speichel, fehlt (vgl. S. 22, 45). In keinem in der Zukunft vorkommenden Fall darf er versäumt werden.

### 5. Die künstliche Übertragung.

Alle natürlich an Lyssa erkrankenden Tiere lassen sich experimentell infizieren. Zwar sind auch außerhalb der Säugetierklasse Übertragungen der Wut gelungen, so auf Hühner, Gänse, Enten, junge Tauben, Mäusehachte, Uhus, aber nicht auf ältere Tauben, Raben und Falken; die Infektion geht nicht immer an, die Krankheit kann sehr langsam verlaufen (bei einem Hahn von v. Löte 545 Tage!), zuweilen heilt sie aus. Auch die ausgebrochene Wut läßt sich gewöhnlich nicht oder nur wenige Passagen hintereinander in Vögeln fortzüchten, woraus man auf eine Herabsetzung der Virulenz im Vogelkörper schließen muß (Gibier, Kraus, Keller und Clairmont, Marie, v. Löte). Von Kaltblütern gelang es bisher nur Frösche zu infizieren (v. Löte, Högyes), bei denen die Fortführung des Virus noch bis zur 5. Generation möglich war. Phisalix fand *Rana temporaria* und *esculenta*, *Bufo bufo*, *Anguis fragilis*, *Tropinodonotus natrix* und *vipericus* bei Zimmertemperatur und bei 37° für Wut unempfindlich; die Impfung erfolgte hier subcutan, intraperitoneal, intramuskulär oder intraokulär. Zwar starben *Vipera aspis* und *Salamandra maculosa* wenige Tage nach der Impfung unter Lähmungserscheinungen, aber es gelang nicht, die Lyssa durch ihr Gehirn auf Kaninchen zurückzuimpfen; der Versuch ist im übrigen um so weniger beweisend, als auch das Gehirn normaler Kaninchen und sogar von Tieren gleicher Art bei

Verimpfung auf diese Tiere ähnliche Giftwirkungen auslöst. Die Raupe des Sphingidenschwärmers *Deilophila euphorbiae* ist nach de Gedroyc für das Wutgift unempfindlich.

Im folgenden werden hauptsächlich die Versuche beschrieben werden, die an den hierfür besonders geeigneten Kaninchen, Hunden, Meerschweinchen, Ratten und Mäusen ausgeführt worden sind. Vor allem ist das Kaninchen seit Pasteurs grundlegenden Arbeiten das Tier der Wahl gewesen. Seine Versuche bestanden in der reihenweisen subduralen Verimpfung des verlängerten Marks erkrankter Kaninchen an normale; sein ursprüngliches Ziel war neben dem mißglückten Versuch, den Erreger zu züchten, die Abänderung der Virulenz. Verimpft man das Gehirn eines auf der Straße gefundenen tollen Hundes, „Straßenvirus“, subdural an ein Kaninchen, so pflegt dies nach einer Inkubation von etwa 2 bis 2½ Wochen zu erkranken und in 2—3 Tagen unter den Symptomen der paralytischen (nach Hel man n in 95% der Fälle), seltener der rasenden Wut einzugehen. Das Gehirn von einem solchen Kaninchen wurde einem neuen Kaninchen in gleicher Weise eingespritzt und so fort. Im Laufe der immer wiederholten Passagen verkürzte sich die Inkubationszeit immer mehr, bis sie etwa um die 50. Passage ein unveränderliches Minimum von 6—7 Tagen erreichte; dieses in seiner Kaninchenvirulenz nunmehr konstant gewordene Virus nannte Pasteur „Virus fixe“.

Bei Verwendung junger Kaninchen gewinnt man schon nach etwa 16 Passagen ein Virus fixe (Högyes). In Palästina erzielte Beham mit 3 Straßenvirusstämmen schon bei der 4. bis 6. Kaninchenpassage Abkürzung der Inkubation auf 7 Tage. Im allgemeinen hat sich der ursprüngliche Virus fixe-Stamm Pasteurs über viele Tausende von Passagen in zahlreichen Instituten der ganzen Welt, bei Passage durch verschiedene Kaninchenrassen, unter verschiedenen klimatischen Bedingungen, bis jetzt, d. h. über 40 Jahre lang, in seiner Kaninchenvirulenz im wesentlichen konstant erhalten. Nur geringe Differenzen in der Inkubationszeit, so ein Herabgehen auf 4—5 Tage, ist in einigen Instituten, wie z. B. dem Breslauer Institut, beobachtet worden. Auch in seinem Verhalten gegenüber anderen Tieren und dem Menschen ist bisher kein Unterschied nachweisbar gewesen. Die Angabe Remlingers (31), daß im tropischen Afrika Abnormitäten im Krankheitsverlauf der Virus fixe-infizierten Kaninchen vorkämen, ist wahrscheinlich auf komplizierende Krankheiten der Kaninchen (Kaninchen-Encephalitis?) zurückzuführen. Dagegen scheint dies nicht zutreffen für die Angaben von P u n t o n i (2), daß das römische Virus fixe im Laufe der letzten Jahre seine Infektionskraft bei intramuskulärer und (fast immer) auch bei intraokulärer Verimpfung an Kaninchen verloren habe und nur noch bei subduraler Impfung wirksam wäre.

Das Krankheitsbild des Virus fixe-Kaninchens unterscheidet sich, abgesehen von der verkürzten Inkubation, nicht von dem der ersten künstlich übertragenen Straßenviruspassage des Kaninchens; beide Virusarten rufen bei diesem Tier gewöhnlich die paralytische Form der Krankheit hervor. Dagegen ergibt die mikroskopische Untersuchung wichtige Unterschiede (Fehlen oder äußerste Seltenheit der Negrischen Körperchen bei Virus fixe), auf die später eingegangen wird. Der grundlegende Unterschied zwischen den beiden Virusarten besteht in der erhöhten Virulenz des Virus fixe für das Kaninchen, seiner herab-

gesetzten Virulenz für den Hund, seiner minimalen Virulenz für den Menschen, vgl. nachstehende Übersicht:

	V. fixe	Straßenvir.	Untersucher
1. Inkubationszeit bei subduraler Verimpfung an Kaninchen	4—10 Tage	mindestens <sup>1)</sup> 15—20 Tage	Kraus, Keller und Clairmont,
2. Bei subduraler Injektion ist das verlängerte Mark infektiös nach			
3. Sicher tödliche Mindestmenge der grauen Substanz der oberen vorderen Großhirnrinde des Kaninchens bei subduraler Verimpfung an neue Kaninchen	3 Tagen	mindestens 6 Tagen	Nitsch (2),
4. Virulenzverhältnis der grauen zur weißen Substanz	0,0002—0,001 mg	0,02—0,04 g	
5. Virulenz für Hunde und Affen, bei subcutaner, intramusk. und intravenöser Verimpfung	100 : 1—200 : 1	2 : 1—20 : 1	Nitsch (2), { Helman (2), Kraiouchkine (1), Babes (5), Remlinger (10), Marx (1, 2), Nitsch (2), Ferran
6. Am Hund nimmt zum Unterschied vom Kaninchen bei subcutaner oder intramuskulärer Verimpfung zunehmender Virusdosen die Sicherheit des tödlichen Erfolges	geringer	größer	Pasteur, Kraiouchkine (1), Remlinger (10).
7. Affinität des Virus zum Zentralnervensystem	ab (vaccinierende Wirkung hoher Dosen Virus fixe?)	zu	
	größer	geringer	Nitsch (2)

Im Laufe der Zeit haben sich zwischen den in verschiedenen Instituten verwendeten Virus fixe-Stämmen gewisse Unterschiede herausgestellt: sie beziehen sich hauptsächlich auf die Inkubationszeit und die Dosis letalis minima bei subduraler Impfung der Kaninchen. Eine Sonderstellung nimmt das von Fermi hergestellte „Virus fixe Sassari“ ein, das für Muriden sogar bei subcutaner Injektion sicher tödlich wirkt.

Für den Menschen steht die sehr geringe Gefahr der Verimpfung frischen, vollvirulenten Virus fixe fest. Als erster scheint Ferran in Spanien gebissene Personen mit solchem Material geimpft zu haben: subcutan 6 Tage lang 6 ccm 1 proz. Virus fixe-Aufschwemmung; Ferran behauptet, daß, wie für Affen und Hunde, so auch für den Menschen kleine Mengen gefährlich wären, während größere harmlos wären und immunisierten. Den zweiten Punkt scheint er allerdings kaum hinreichend bewiesen zu haben; angesichts der später zu besprechenden Zwischenfälle, die zuweilen bei der Schutzimpfung auftreten, sind wir nicht geneigt, sie

<sup>1)</sup> Alivisatos (2) beobachtete in den letzten Jahren in Serbien mehrfach noch kürzere Inkubationszeiten bis herunter zu 8 Tagen nach intramuskulärer Injektion (die gewöhnlich eher etwas längere Inkubation bedingt als die subdurale); er glaubt dies durch eine besonders hohe Virulenz der dortigen Straßenvirusstämme erklären zu sollen. Dementsprechend sah er zuweilen in den letzten Jahren auch auffallend kurze Inkubation bei gebissenen Menschen (vgl. S. 9).

für richtig zu halten. Immerhin ist zuzugeben, daß die verhältnismäßig geringe Gefährlichkeit der Methode nach den Zahlen Ferrans wahrscheinlich ist: von 1784 Personen soll er nur 2 verloren haben, wie es scheint, an Straßenwut. Baggergi, der dasselbe Verfahren angewandt haben will, erlebte 5 tödliche Fälle, die seinerzeit als Impflyssa („rage de laboratoire“) aufgefaßt wurden und zum amtlichen Verbot dieser Behandlungsmethode in Italien führten; heute ist man eher geneigt, auch diese Fälle, die ohne Hydro- und Aerophobie, Überempfindlichkeit und Krämpfe, nur mit Fieber, Kopfschmerzen und Paraplegie verliefen, jenen erwähnten Zwischenfällen einzureihen, von denen es noch strittig ist, ob sie dem Virus fixe zur Last fallen (vgl. S. 93). Jedenfalls ist ihre Zahl verschwindend gering, selbst wenn man die zur Impfstoffbereitung verwendete Verdünnung der Krankheitserreger berücksichtigt; sie ist verschwindend gering im Vergleich mit der statistisch ermittelten Letalität von mindestens 16% bei den der subcutanen Injektion mit Straßenvirus entsprechenden Bißverletzungen durch tolle Hunde. Diesen Versuchen schließen sich noch einige weitere an, in denen keinerlei Schädigungen beobachtet wurden. Krasnitski berichtet über 70 Personen, die (nach schweren Bißwunden) von Wyssokowicz ohne Schädigung mit reinem Virus fixe behandelt wurden. Ferner sei der Selbstversuch von Nitsch (1) erwähnt, der nach intramuskulärer (!) Einspritzung von Virus fixe (und zwar der virusreichen grauen Substanz) gesund blieb; freilich wissen wir nicht, ob Nitsch nicht vorher, wie in solchen Instituten üblich, eine Schutzimpfung durchgemacht hatte. Proescher (1) spritzte 2 Personen ebenfalls intramuskulär je ein ganzes Gehirn eines Virus fixe-infizierten Kaninchens ein, und da keine üblen Folgen auftraten, impfte er in den folgenden zwei Jahren 40 Gebissene mit solchem frischen Virus fixe, wobei er 50 mal so große Dosen verwandte wie früher Ferran; es sollen keine Schädigungen beobachtet worden sein. Die praktische Anwendung aller dieser Versuche endlich stellt die Högyessche Methode der Schutzimpfung dar, die zweifellos recht gute Ergebnisse liefert.

Die Erklärung für das eigenartige Verhalten des Virus fixe ist von verschiedenen Untersuchern verschieden gegeben worden. Marx (3), ebenso Schüder suchen sie in der Annahme einer erhöhten Giftigkeit des Virus fixe, doch stimmt dies keineswegs mit seiner ausführlich geschilderten relativen Harmlosigkeit für den Menschen. Außerdem weisen mit Recht Harvey und Acton darauf hin, daß der Unterschied zwischen den beiden Virusarten bei Kaninchenverimpfung nur in der Inkubationszeit bestehe, während die Krankheitsdauer, die man mit mehr Recht als die Inkubationszeit auf das Gift zurückführen könnte, bei beiden annähernd gleich wäre. Dagegen wollen Kraus, Keller und Clairmont den Unterschied lediglich in der rascheren Fortbewegungsfähigkeit des Virus fixe sehen (vgl. obige Tabelle Ziffer 2); Schüder hat zwar gefunden, daß bei einem größeren Tiermaterial dieser Unterschied nicht ganz so ausgeprägt ist, aber es kann kein Zweifel bestehen, daß er existiert. Immerhin scheint uns auch dieser Unterschied nicht das Wesentliche zu sein, sondern man muß sich fragen, warum das Virus fixe sich im Kaninchen rascher fortzubewegen vermag. Die Antwort lautet offenbar: weil es sich rascher im Wirtsorganismus vermehren kann, mit anderen Worten, weil seine Virulenz für das Kaninchen erhöht ist. Nach unserer Auffassung besteht hier ein vollständiges Gegenstück zu der bekannten Virulenzanpassung des menschenpathogenen Streptokokkus an die Maus, wenn er mehrere

Mäusepassagen durchmacht: hierbei verliert er einen erheblichen Teil seiner ursprünglichen Menschenvirulenz, es wird sogar sein antigener Charakter anscheinend noch viel tiefer abgeändert, als dies bei der Entstehung des Virus fixe erfolgt. Bei dieser Gelegenheit sei noch erwähnt, daß auch in der Natur gelegentlich Straßenvirusstämme gefunden werden, die wenigstens in der Kürze der Inkubationszeit dem Virus fixe durchaus entsprechen: Remlinger (15) hat besonders bei Wuterkrankungen sehr junger Hunde wiederholt Virusstämme gewonnen, die bei der ersten Kaninchenpassage bereits in 8—10 Tagen den Tod der Tiere hervorriefen, und bezeichnete sie als „Virus renforcé“, vgl. S. 9.

Ähnlich wie am Kaninchen kann man das Virus fixe auch durch Passage über andere Nagetiere gewinnen; besonders scheint sich hierfür das Meerschwein zu eignen: schon nach 7—8, zuweilen sogar nach 2—3 Meerschweinpassagen gewinnt man aus dem ursprünglichen Straßenvirus ein Virus, das für Meerschwein und Kaninchen die Charaktere des Virus fixe hat (Pasteur). Babes (5) empfiehlt die Meerschweinpassage für Fälle, wo aus irgendwelchen Gründen die Kaninchenvirulenz des Virus fixe zurückgegangen ist; im allgemeinen wird man freilich besser von diesem Vorgehen absehen, da, wie er selber zugibt, man nicht weiß, ob nicht gleichzeitig mit dieser halbspezifischen Virulenzsteigerung für das Meerschwein zugleich eine solche für den Menschen erfolgen könnte.

Remlinger (22) hat die beim Meerschwein auftretenden Symptome eingehend beschrieben: während beim Kaninchen die rasende Wut überaus selten ist, kommen beim Meerschwein meistens recht erhebliche Erregungszustände vor; die Inkubation ist in der Regel noch kürzer als beim Kaninchen, die Krankheitsdauer vom Beginn der klinischen Symptome an beträgt 1—2 Tage. Die ersten Passagen nach Verimpfung von Straßenvirus an Meerschweine verlaufen vielfach paralytisch, die folgenden sind ausgesprochen rasend, von der 15.—30. ab überwiegt wieder die paralytische Form. Bei Ratten- und Mäusepassagen kann man ebenfalls nach Galli-Valerio rasch, oft schon nach 1—3 Passagen, einen für diese Tierart höchst virulenten Stamm gewinnen, eine Art von Virus fixe; bei diesen Tieren ist die rasende Wut meist sehr ausgeprägt, so daß das Arbeiten mit ihnen nicht ungefährlich ist.

Bei entsprechender Versuchsanordnung sahen de Blasi und Russo Travali (3) an Katzen, di Mattei an Wölfen, Nocard [zit. Babes (5)] an Füchsen Zunahme der Virulenz bis zu einem Maximum. Dagegen wollen Celli und Marino-Zuco sowie de Blasi und Russo Travali (3) bei Serienimpfung an Hunden schon nach wenigen Passagen an Stelle der rasenden Wut die paralytische Form gesehen haben; nach einigen weiteren Passagen riß die Infektion ab; die letzte Passage, die noch zum Tode führte, verlief abnorm, unter dem Bild der „konsumptiven Wut“, einem marastischen Krankheitsbild, wobei das Nervensystem keine lebenden Erreger mehr enthielt; in diesen Hundepassagen war zweifellos eine fortschreitende Abschwächung des Virus erfolgt. Ob man allerdings die Versuche verallgemeinern darf, wie es von manchen Forschern geschieht, möchten wir bezweifeln; diese auffallenden Ergebnisse, die in schärfstem Gegensatz zu den bei nahe verwandten Tierarten gewonnenen stehen, sind in der Tat von Marie (9) und Babes (5) nicht bestätigt worden, die vielmehr eine Zunahme bis zu einem Virulenzmaximum auch bei serienweiser Verimpfung an Hunde sahen. Wahrscheinlich haben daher bei den Versuchen der italienischen Forscher irgendwelche Besonderheiten eine Rolle gespielt. Interessant ist aber die Beobachtung von Nicolle und Burnet, die durch Rückimpfung des alten Pasteurschen Virus fixe-Stammes auf Hunde eine Rückbildung zum Straßenvirus zu erzielen suchten; wenn das auch nicht glückte, so sahen sie doch in der 5., 8. und 11. Hundepassage ausgesprochene Exzitationsstadien, in der 8. sogar richtige rasende Wut auftreten, während die nach Virus fixe-Impfung erkrankenden Hunde in der Regel nur das Bild der stillen Wut aufweisen sollen.

Während wir also bei einigen Säugetieren durch Tierpassagen eine Höchststeigerung der Virulenz für diese, und zum Teil auch für andere Tierarten erzielen können, ist dies, wie wir sahen, bei der Vogel- und Froschpassage nicht möglich; ebenso sah Pasteur bereits nach 3 Affenpassagen einen vollkommenen Virulenzverlust. Dazu scheint auch der Umstand zu passen, daß bisher, abgesehen von



dem einen zweifelhaften Fall von Palmirski und Karlowski (S. 5), keine Übertragung der Wut vom kranken Menschen auf den Gesunden beobachtet ist. Hier liegt offenbar eine gewisse primäre Variabilität des Straßenvirus vor, eine offenbar weitgehende Anpassungsfähigkeit an den Organismus bestimmter Tierarten; in anderen Tierarten dagegen, in denen es vielleicht keine optimalen Lebensbedingungen vorfindet, scheint es zur Entstehung von Minusvarianten des Virus und in den folgenden Passagen zu seiner Verkümmernng zu kommen. Eine große Schwierigkeit bei der kritischen Beurteilung aller dieser Fragen liegt in der Unmöglichkeit, den Lyssaerreger zu züchten. Vielfach wissen wir daher nicht, ob ein abnormer Krankheitsverlauf durch ein Zugrundegehen vieler und das Erhaltenbleiben einer kleinen Zahl normal virulenter Erregerindividuen bedingt ist, oder ob der Genotypus im Sinne einer veränderten — verringerten oder erhöhten — Virulenz abgewandelt ist. Der letztere Fall scheint nach dem Gesagten beim Pasteurschen Virus fixe zuzutreffen. Der erstere Fall dagegen dürfte der Bertarellischen (4) Beobachtung zugrunde liegen: Murretiere erkranken nach Lyssaimpfung in der warmen Jahreszeit nach 19—32 Tagen, in der kalten Zeit, wenn sie Winterschlaf halten, erst nach 64—88 Tagen.

Zum Schluß dieses Abschnitts muß noch kritisch auf die Tatsache hingewiesen werden, daß eine große Zahl verschiedener Untersucher diese Fragen bearbeitet hat, daß vielfach die verschiedenen Forscher nicht die gleichen Impfmethode angewendet haben, und daß hierdurch unter Umständen Abweichungen bedingt gewesen sein können. Denn von dem Impfverfahren hängt sowohl die Sicherheit des Erfolges wie die Zeit des Krankheitsablaufes weitgehend ab.

## 6. Die Impfverfahren zur Übertragung der Lyssa.

Das am meisten verwendete Ausgangsmaterial zur Erzeugung der Krankheit ist das Zentralnervensystem wutkranker Tiere, indessen ist zu bedenken, daß die verschiedenen Teile desselben verschieden reich an Lyssaerregern sind; vielleicht hängen solche Unterschiede auch von der Dauer der Krankheit ab. Durch Einspritzung kleinster Mengen einer Wuthirnaufschwemmung unter die Dura (Pasteurs Verfahren) oder in das Innere des Gehirns (Leclainche und Morel) wird die Krankheit fast absolut sicher übertragen; gewöhnlich injiziert man an der Konvexität des Scheitelbeins: hierzu trepaniert man bei Kaninchen seitlich von der Medianlinie in Höhe des Supraorbitalbogens, bei Hunden in der Nähe der Schläfengrube, bei Ziegen und Schafen am Grund eines Hornes; bei kleineren Tieren, wie Meerschweinchen, Ratten, empfiehlt sich die Verwendung eines einfachen Drillbohrers, der mit einem Schildchen bewehrt ist, um zu tiefes Eindringen zu verhindern (Salomon); man kann bei Kaninchen auch durch die Membrana obturatoria in den 4. Ventrikel spritzen (Högyes), doch ist hierbei große Vorsicht geboten; Utenkow empfiehlt senkrechten Einstich in die Hinterhauptschuppe oberhalb der Protuberantia occipitalis. Ferner empfiehlt Högyes Einspritzung am Grund der Orbita in den Sehnerv oder durch das Siebbein in den Bulbus olfactorius. Bei jeder subduralen Impfung muß darauf geachtet werden, daß die eingespritzte Flüssigkeit nicht aus der Wunde zurückfließt — langsam einspritzen, Nadel langsam zurückziehen, die Haut sofort durch einen Tupfer fest zusammendrücken —; die gelegentlich bei subduraler Virusimpfung

gesehenen Mißerfolge sind wohl oft auf solche Versehen zurückzuführen. Auch die intralumbale Einspritzung ist brauchbar (Poppi); nach den Untersuchungen von Lapponi ist die Inkubation durchschnittlich um 6 Tage kürzer bei intralumbaler als bei subduraler Injektion; der Grund soll darin liegen, daß die bei subduraler Einspritzung stets erfolgende Regurgitation der Injektionsflüssigkeit vermieden wird und man daher wesentlich größere Mengen (bis zu 0,5 ccm) quantitativ einführen kann.

Fast gleichwertig an Sicherheit ist die intramuskuläre Impfung, die den Vorteil bietet, daß man größere Mengen einführen kann, und daß die absolute Sterilität des Materials weniger wichtig ist; es empfiehlt sich, die Einspritzung tief in die langen Rücken- und Halsmuskeln auszuführen, von wo aus die Resorption in die Spinalganglien und das Rückenmark rasch erfolgt; der Impferfolg beträgt nach J. Koch etwa 95%. Das Verfahren ist für das Arbeiten mit Straßenvut recht praktisch. Beim Virus fixe dagegen hat Puntoni (2) für den in Rom verwendeten Stamm gefunden, daß er nicht mehr intramuskulär, sondern nur noch subdural infiziert. Weniger zuverlässig ist die Impfung in die Nervenstämmen, am besten noch diejenige in den Sehnerv (Högyes).

Über die von Nocard eingeführte, in Frankreich viel geübte Einspritzung in die vordere Kammer (bzw. subconjunctival in das Augeninnere) sind die Ansichten geteilt: während Marx (3) sie als unsicher bezeichnet, haben Johnes sowie an Kaninchen, Schafen und Hunden Pfeiler und Kapfberger recht günstige Ergebnisse beobachtet und loben besonders die kurze Inkubation. Bei Virus fixe soll nach Kraus (1) das Verfahren weniger sicher arbeiten. Ein weiterer Nachteil ist, daß gerade hier die peinlichste Sterilität des eingeführten Materials notwendig ist, da sonst leicht Panophthalmie und vorzeitiger Tod des Tieres an Sepsis eintritt. Übrigens soll die Resorption des Virus bei dieser Methode nicht durch den Sehnerv, sondern die Ciliarnerven erfolgen [Babes (5)].

Die subcutane Injektion ist bei Hund und Kaninchen recht unsicher; indessen kann sie bei Ratten und Mäusen, besonders mit dem für diese Tiere hochvirulenten Virus fixe von Sassari, verhältnismäßig sicher wirken [Fermi (3)]. Der hochvirulente Virus fixe-Stamm von Sassari tötet Ratten und Mäuse konstant auch bei subcutaner Verimpfung von 1 : 50 000 Verdünnung [Fermi (1)]. Das Zustandekommen der Lyssa hängt bei diesem Impferfahren anscheinend von einem gewissen Grad der Gewebsschädigung ab: der Impferfolg sinkt bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen auf ein Minimum herab, wenn bei der subcutanen Injektion keine Verletzung der benachbarten Gewebsschichten erfolgt [Helman (1), Kraiouchkine (1)], sie steigt bei Verwendung grober, außen rauher Kanülen und bei mehrfach wiederholter Einspritzung an aufeinanderfolgenden Tagen [Cumming (1)].

Intraperitoneale Einspritzung des Virus führt äußerst selten zur Erkrankung, aber häufig zur Immunität; der Grund ist darin zu suchen, daß das Virus in der nervenlosen Bauchhöhle sich nicht ansiedeln und vermehren kann; daß daneben ausgesprochen lyssicide Wirkungen der Bauchhöhlenflüssigkeit bestehen, geht aus einem Versuch Remlingers (8) hervor, der das in einem Kollodiumsäckchen in die Bauchhöhle eingeführte Virus bereits nach 12 Stunden avirulent fand.

Auch die intravenöse Injektion ist — vielleicht aus den nämlichen Gründen — wenigstens bei größeren Tieren sehr unsicher; nach Pasteur soll sie an Hunden bei Verwendung kleiner Dosen vorzugsweise rasende, bei größeren Mengen stille Wut erzeugen.

Durch Einspritzung in die Paukenhöhle hatte Högyes positive Erfolge (Schleimhautresorption oder Trommelfellverletzung?); Galtier, Poppi empfehlen Einspritzung in den Hoden.

Die Erfolgsdosis ist bei günstiger Impfmethode sehr gering: nach Patzewitsch und Mirolubowa ist für das Kaninchen die subdurale Injektion von 0,2 ccm Virus fixe-Aufschwemmung in Verdünnung 1 : 100 bis 1 : 6000 absolut tödlich, in 1 : 8000 bis 1 : 10 000 inkonstant, in 1 : 11 000 bis 1 : 20 000 unwirksam; die eingespritzte Virusmenge soll in weiten Grenzen keinen Einfluß auf die Länge der Inkubationszeit haben. Die Zahlen dieser Forscher sind in der gleichen Größenordnung, aber noch etwas niedriger als die Högyesschen. Panisset und Dischamps konnten Meerschweine durch intrakardiale Einspritzung von 0,01 bis 1 mg Gehirn töten. Diese Zahlen sollen natürlich nur eine Vorstellung von der Größenordnung geben, sie können keine absoluten Größen darstellen, weil die Virulenz verschiedener Stämme ebenso sehr wechselt wie der Virusgehalt der verschiedenen Gehirn- und Rückenmarksteile.

Mit dieser Tatsache dürften sich auch die erheblichen Widersprüche in den Angaben über die Wirksamkeit des Virus von der Haut und den Schleimhäuten aus erklären. Einreiben von Virus fixe oder Straßenvirus in die rasierte oder scarifizierte Haut von Kaninchen oder Meerschweinchen war häufig wirksam bei Galtier, Remlinger (7), Babes und Vasiliu, Koenigsfeld. Auch von der scarifizierten Hornhaut aus dringt das Virus bei Kaninchen und Meerschweinen ziemlich regelmäßig ein [Galtier, Centanni und Muzio, Pace (2), Kraus und Fukuhara, Koenigsfeld]; es soll sich nach Centanni und Muzio in den obersten Epithellagen, wahrscheinlich in den Nervenendigungen, anreichern. Manche besonders wirksame Virus fixe-Stämme, wie der für Nagetiere hochvirulente von Fermi, dringen auch durch die anscheinend unverletzten Schleimhäute von Conjunctiva, Nase, Atemwegen, Darm, Urogenitalsystem ein [Galtier, Högyes, Salomon, Repetto, Jirnof, Fermi (14), Cano, Conte]. Der Fermische Stamm erzeugt bei Verfütterung an Ratten und Mäuse nach Fermi in etwa 60%, nach Remlinger (14) in etwa 25% Lyssa, bei anderen Virus fixe-Stämmen gelingt dies weit seltener. Bei Kaninchen und Meerschweinen pflegt in der Regel weder bei Verfütterung noch nach Klyasma Virusresorption vom Darm aus zu erfolgen, auch nicht nach Reizung der Schleimhaut durch Galle (Rochaix und Papacostas).

Wie rasch aber in den positiven Fällen das Virus eindringen kann, sieht man aus folgenden Versuchen: Pasteur impfte Kaninchen in die Ohrens Spitze; Amputation des ganzen Ohres schützte nur, wenn sie innerhalb 15 Minuten erfolgte. Schon Galtier wußte, daß zuweilen das Ausbrennen einer Bißwunde bereits nach 5—10 Minuten zu spät kommen kann. Babes und Talasescu konnten Hunde und Kaninchen, bei denen tiefe Wunden mit Lyssahirnbrei infiziert wurden, durch die 5 Minuten später erfolgende Kauterisation nicht mehr mit Sicherheit retten. Helman (1) dagegen konnte Hunde, die er mit dem Virus in die Schwanzspitze geimpft hatte, noch retten, wenn er den Schwanz innerhalb

von 12 Stunden abtrug. Bomicci und Calabrese erhielten die intraokulär mit Straßenvirus oder Virus fixe geimpften Tiere nur dann mit Sicherheit am Leben, wenn sie die Enucleation mindestens innerhalb von 24 Stunden ausführten. In der Virus fixe-Serie von Bomicci ging sogar ein nach 2 Stunden enucleirtes Kaninchen an Lyssa ein. Auch von den unversehrten Schleimhäuten findet die Resorption unter Umständen sehr rasch statt: Fermi (4) konnte schon 15 Minuten nach Einträufelung einer Aufschwemmung von Virus fixe (Sassari) auf die Conjunctival- oder Nasenschleimhaut seine Tiere trotz kräftigster Abspülung mit 1:5000 Sublimat nicht mehr retten. Auch Conte sah nach conjunctivaler Einträufelung die Resorption bereits nach 1 Stunde erfolgen. Dagegen findet von der Haut oder Schleimhaut aus die Weiterbeförderung des einmal eingedrungenen Virus oft nur sehr langsam statt, da z. B. in den Versuchen Koenigsfelds die Inkubationszeit vielfach auffallend, bis zu 5 Wochen, verlängert war.

## 7. Die Fundorte des Virus.

### a) Nervensystem.

Hauptfundort des Virus ist, wie Pasteur bewiesen hat, stets das Nervensystem, doch zeigen die verschiedenen Teile desselben erhebliche Unterschiede quantitativer Art. Bei Virus fixe-Kaninchen fand Nitsch (2) (vielleicht infolge der bei seinen Versuchen benutzten subduralen Impfung?) die Virulenz am höchsten in der Stirn- und Schläfenhirnrinde (sicher tödliche Dosis 0,0002 bis 0,001 mg), dann folgten Kleinhirn und Hirnganglien, hiernach Ammonshorn und Riechlappen, endlich die Vierhügel. Von den Nerven ist die Erfolgsdosis bei den Nn. vagus und ischiadicus 200-, beim Oculomotorius 250-, beim Opticus 500 mal so groß wie bei der Stirnhirnrinde. Noch liegen zuwenig Untersuchungen vor, aber sicher ist das hier angegebene Verhältnis keineswegs konstant: nach Fermi (8) war von einem mit Virus fixe subdural geimpften Hund die kleinste tödliche Dosis bei subcutaner Verimpfung an Mäuse:

Ammonshorn, Kleinhirn, verlängertes Mark . . .	1 : 50 000
Dorsalmark . . . . .	1 : 40 000
Stirnhirn, Lendenmark . . . . .	1 : 30 000
Hinterhauptlappen, Nucleus caudatus . . . . .	1 : 20 000
Weißer Hirnschicht . . . . .	1 : 1 000

Nach Imamura und Shinchoku ist für ihren Virus fixe-Stamm die Dosis letalis minima

vom „Hirnschicht“ . . . . .	0,01—0,002 mg
„ Rückenmark . . . . .	0,02—0,002 mg.

Verlängertes Mark und Brücke waren bei ihnen weniger virulent als das Großhirn. Doch fanden sie erhebliche Unterschiede in der wirksamen Dosis je nach dem Virusstamm, dem Erkrankungsgrad und der Individualität des Tieres.

Im allgemeinen scheint das Rückenmark wesentlich weniger Virus zu enthalten als das Gehirn, die weiße Substanz viel weniger als die graue. Vielleicht ist die Vielgestaltigkeit des Krankheitsbildes der menschlichen wie der tierischen Wut durch Unterschiede in der hauptsächlichlichen Lokalisation des Virus in den verschiedenen Hirnpartien zu erklären. Diese Annahme macht auch manche Fälle von ganz abnormem Verlauf eher verständlich, so den Schiemannschen,

wo Ammonshorn und Großhirnrinde virusfrei und vom ganzen Nervensystem nur das Rückenmark virulent war.

Schon frühzeitig gelangt das Virus ins Gehirn. Nach Remlinger (4, 5) ist es dort am 3. Tag nach der subduralen Injektion nachweisbar; war die Impfung intramuskulär oder subcutan erfolgt, so kann man das Virus dort 8—10 Tage vor Ausbruch der Erkrankung, 11—12 Tage vor dem Tode nachweisen. Konrádi (2) fand das Virus in der Scheitellappenrinde des Kaninchens vom ersten Temperaturanstieg ab, mitunter also 5—11 Tage vor dem Tod des Tieres. Wie es scheint, kann auch beim Menschen das Virus früh ins Gehirn gelangen und dort mehr oder weniger lange latent bleiben. Paltauf fand bei 4 von tollen Hunden gebissenen Patienten der Wiener Wutschutzabteilung, die interkurrent starben (2 an Delirium tremens, 1 an Apoplexie, 1 an Varicen und Herzthrombose), das verlängerte Mark virulent; auffallend war dabei die lange Inkubation der geimpften Kaninchen und die Unmöglichkeit der Weiterimpfung des Virus von ihnen aus; es hat also hier das Bild der konsumptiven Wut vorgelegen, und man darf wohl annehmen, daß nur eine sehr geringe Virusmenge im Gehirn dieser Menschen gewesen sein kann, zu wenig jedenfalls, um eine typische Infektion der geimpften Tiere hervorzurufen. Ein ähnlicher Fall hat sich in der Breslauer Wutschutzabteilung (vgl. S. 101) ereignet.

Uns will die von Babes für solche Fälle gegebene Erklärung etwas gezwungen erscheinen, wonach hier jedesmal die Wut unmittelbar vor dem Ausbruch gestanden haben soll — die Zahl der Fälle ist doch etwas zu groß, als daß man sie mit solchen Zufälligkeiten glaubwürdig erklären könnte; viel wahrscheinlicher ist die Annahme einer unter Umständen langen Latenz des Virus im Zentralnervensystem [vgl. Remlinger (20)], was ja auch mit der zuweilen jahrelangen Inkubation dieser eigenartigen Krankheit und ihrem gelegentlichen Ausbruch unmittelbar nach einer Gelegenheitsursache, wie Trauma, Erkältung usw., besser übereinstimmt. Eine Bestätigung findet diese Auffassung in den Versuchen von Marie (6): er impfte Meerschweine subdural mit 0,2 ccm eines durch intraperitoneale Injektion von Virus fixe erzeugten Exsudats — 60 Tage lang blieben die Tiere gesund —; dann spritzte er einem Teile von ihnen einen Extrakt ein, der durch Aussalzen von Nervensubstanz mit Ammonsulfat hergestellt war; schon 2 Tage danach trat bei ihnen Paraplegie auf, die zum Tode führte; das verlängerte Mark dieser Tiere war infektiös, die nicht mit Nervensubstanzextrakt nachbehandelten Tiere blieben gesund.

In der Lumبالflüssigkeit wurde das Virus nur ausnahmsweise angetroffen: positive Befunde hatten Pasteur, França, Babes (5), Konrádi (9), Hermann (4). Häufiger findet es sich in den peripheren Nerven, insbesondere, wie es scheint, in den Hauptnerventämmen der gebissenen Extremität (Bardach), doch zeigen die hiermit angestellten Tierversuche lange Inkubationszeit und viele negative Ausfälle, also wird der Virusgehalt meist gering und inkonstant gewesen sein. In mehreren von Roux (2) untersuchten Fällen waren die Nerven der gebissenen und der ungebissenen Extremität virulent.

### b) Speichel.

Abgesehen von der Erfahrung, daß der Biß kranker Tiere die Wut überträgt, ist die Virulenz des Speichels toller Hunde seit dem klassischen Versuch Zinkes

(1804) experimentell wiederholt, wenn auch nicht ganz regelmäßig festgestellt worden. Auch der Speichel der tollen Ratte kann den Erreger enthalten (Nicolle und Chaltiel, Galli-Valerio). Beim Menschen ist auffallenderweise der Speichel nur ausnahmsweise virulent befunden worden [Bertarelli (5), Herrmann (2)], während zahlreiche Forscher negative Ergebnisse hatten.

Von großer praktischer Bedeutung ist die Tatsache, daß beim Hund der Speichel virulent sein kann zu einer Zeit, wo das Tier sich anscheinend bester Gesundheit erfreut:

## Experimentelle Lyssa.

Verfasser	Tier	Speichel infektiös . . . Tage vor Ausbruch der Krankheit	Bemerkungen
Roux und Nocard . .	Hund	3	Maulspeichel
Rabieaux . . . . .	Hund	2—4	Submaxillardrüsensekret
Nicolas . . . . .	Hunde	5	} zugleich prämonitorisches Fieber
Nicolas . . . . .	Ziegen	6	

## Klinische Beobachtungen

Verfasser	Intervall zwischen dem Tag, an dem der Hund gebissen hatte, und		Gebissener	Erkrankte	Starb	Bemerkungen
	seiner Erkrankung	seinem Tod		? Tage nach dem Biß		
Pampoukis. . .	8	—	Frau	69	71	} nur geleck } nur geleck } Hund zur Zeit des Bisses anscheinend gesund, wurde wegen Bissigkeit geschlachtet
Remlinger (2). .	5	—	Mann	40	42	
Pace (2). . . . .	—	6	Mann	31	37	
Koppitz . . . . .	—	—	Mädchen	44	45	} nur gekratzt, } starb trotz Impfung
Zagarrio . . . . .	13	—	Hund	—	—	
Konrádi (5). . .	11	14	Hund	—	39	} nur gekratzt, } starb trotz Impfung
Cruickshank und Wright . . . . .	—	3	Hund	—	—	
Babes (5) . . . . .	—	8	Mann	—	39	
Babes (5) . . . . .	—	12	Kind	—	14 (!)	

Diese letzte Beobachtung ist besonders wichtig, weil hier der Hund zur Zeit des Bisses Zeichen von Erregung aufwies, sich dann wieder beruhigte und später an typischer rasender Wut einging; Babes deutet diesen Fall als Lyssa recurrens. Herrmann (3) hat je einen ähnlichen Fall bei einem Hund und einem Kater beschrieben. Für das Vorgehen bei der Wutschutzimpfung von Personen, die von nicht sicher tollen Hunden gebissen waren, sind diese Fälle sehr wichtig; ebenso der von Remlinger (12) erhobene Befund, daß bei einem der seltenen Fälle von geheilter experimenteller Wut des Hundes der Speichel noch 5 Tage nach der Genesung virulent war. Während der Nachweis des Lyssaerregers im Speichel häufig mißlingt, findet man ihn mit ziemlicher Regelmäßigkeit in den Speicheldrüsen (Cruickshank und Wright), wo auch ausgesprochene pathologisch-anatomische Veränderungen erkennbar sind (Amato, S. 40).

Man hat bisher angenommen, daß völlig gesunde Virusträger bei der Lyssa nicht vorkommen. In letzter Zeit hat freilich Rahmet einen Fall beschrieben, wo ein Knabe, 7 Wochen nachdem er von einem Hunde gebissen war, an Lyssa erkrankte und starb; der Hund war nach dem Biß 3 Wochen lang beobachtet worden, hatte aber keine Symptome gezeigt. Aber vielleicht handelte es sich hier um einen Parallelfall zu dem soeben beschriebenen Remlingerschen.

#### c) Andere Organe.

Gelegentlich ist das Virus gefunden worden in der Tränenrüse (Casper), dem Pankreas [Bertarelli und Volpino (6)], dem durch Fistel gewonnenen Pankreassaft (Gargano), der Niere (Galtier), dem Harn (Bouchard), der Milchdrüse und Milch (Nocard, Roux und Bardach), Nebenniere [Babes, Bombicci, Bertarelli und Volpino (6)], Sperma [de Blasi und Russo Travali (2)], Milz (Babes, Remlinger), Kammerwasser (Courmont und Nicolas, Babes)], Glaskörper (Helman, Högyes, Miessner, Kliem und Kapfberger). Von Interesse sind ferner die — allerdings bisher vereinzelt — Befunde des Virus in der Bißstelle: Baumgarten fand die am Tag nach dem Biß ausgeschnittene Hautstelle, Pace (1) die bei der Sektion eines an Lyssa Verstorbenen ausgeschnittene vernarbte Bißwunde virulent. Roux (3) gelang einmal in der Leiche der Nachweis, daß die Lymphdrüse der gebissenen Extremität virulent war; man wird hier erinnert an die im Prodromalstadium zuweilen beobachteten Schmerzen der Bißwunde und die aufflammende Entzündung der regionären Lymphdrüsen. In den Muskeln ist das Virus nicht einwandfrei nachgewiesen worden.

#### d) Blut.

Die Annahme liegt nahe, daß die Infektion der verschiedenen Drüsen und anderen Organe auf dem Blutweg erfolgt sei. In der Tat ist, wenn auch selten, der Lyssanachweis im strömenden Blut kranker Tiere gelungen: Hertwig (zit. Högyes), Eckel und La Fosse, Bordoni-Uffreduzzi, Bujwid, Marie (3, 9) (einmal noch vor Ausbruch der Wut!), Galli-Valerio, Ohira, Herrmann [im Serum (1)]. Der letzte Fall ist wichtig, weil das mit dem Blut geimpfte Kaninchen erst nach 8 monatiger Inkubation erkrankte; der Befund war jedoch typisch, auch Negrische Körperchen wurden gefunden. Bei kritischer Betrachtung negativer Tierversuche wird man also stets zu fragen haben, ob die Beobachtung dieser Tiere lange genug durchgeführt wurde.

#### e) Erbliche Übertragung der Wut.

Ein weiterer Beweis für das Vorkommen des Virus im Blut ist die mehrfach festgestellte erbliche Übertragung der Wut. Die väterliche Übertragung dürfte keine wesentliche Rolle spielen: nur eine positive Beobachtung von de Blasi und Russo Travali (2) liegt vor, wo die Samenblasen eines Kaninchenbocks virulent gefunden wurden. Dagegen kann an der placentaren Infektion nach den zahlreichen Versuchen Konrádis (1, 2, 5, 6, 7) und ihrer Bestätigung durch Remlinger (25) nicht mehr gezweifelt werden: bei Hündinnen, Kaninchen- und Meerschweinweibchen, die während der Trächtigkeit mit Straßenvirus oder Virus fixe infiziert wurden, erwiesen sich die Feten häufig als infiziert. Wie Konrádi fand, ist für den Lyssanachweis in solchen Untersuchungen das Meerschwein ein viel feineres und zuverlässigeres Reagens als das gewöhnlich verwendete Kaninchen; er führte den Nachweis stets durch die Feststellung Negrischer Körperchen und durch Impfung mehrerer Passagen. Die Inkubation war oft, sowohl in der ersten wie in den späteren Passagen, sehr lang (viele Monate!), so-

daß man auf eine bei der Placentarübertragung erfolgte Abschwächung des Virus schließen muß. Bedeutsam sind nun die verschiedenen Bedingungen, unter denen diese beiden Forscher die Infektion der Feten nachwiesen:

α) Die im Uterus des an Lyssa gestorbenen Muttertieres befindlichen Embryonen waren tot und enthielten das Virus;

β) wenige Tage vor dem Tod der bereits an Lyssa erkrankten Mutter werden Junge geboren, die zunächst gesund scheinen, aber früher oder später an Lyssa erkranken und sterben;

γ) mehr oder weniger lange nach der Impfung mit einem sehr abgeschwächten Tollwutvirus wirft die anscheinend gesunde Mutter anscheinend gesunde Junge; die Jungen gehen nach Wochen oder Monaten an Lyssa zugrunde, erst nach ihnen erkrankt und stirbt auch die Mutter an Lyssa.

Aus den oben unter c) bis e) aufgeführten Beobachtungen folgt, daß die Lyssaerreger zeitweise und in geringer Zahl im Blutkreislauf sein können. Diese Tatsache ist belangreich für die viel umstrittene Frage, ob das Virus von der Bißwunde zum Zentralnervensystem auf dem Blutweg oder durch Nervenleitung gelangt. Freilich sind jene Versuche noch nicht sehr beweisend für die Blutleitung, weil sie aus einer späteren Infektionsperiode stammen, in welcher der Lyssaerreger sich bereits im Gehirn angesiedelt hat; man könnte die aufgeführten Befunde daher mit der Erklärung abtun, daß es sich hier um sekundäre Ausschwemmung vereinzelter Erreger aus dem bereits erkrankten Gehirn gehandelt hat. Daß jedoch eine Infektion rein auf dem Blutweg möglich ist, beweisen die erfolgreichen intravenösen Impfungen. Dagegen ist eine gelungene Infektion auf dem Lymphweg, soweit uns bekannt, nur von einem Forscher beschrieben worden: Einspritzung des Virus in die tuberkulösen Drüsen eines Meerschweins [Remlinger (11)].

#### f) Weg des Virus zum Gehirn — Nervenleitung.

Andererseits spricht eine Reihe wichtiger Erfahrungen dafür, daß dem Nervensystem die Hauptrolle für den Virustransport zum Gehirn zufällt, eine Vermutung, die schon auf Grund der Inkubationsverhältnisse eine gewisse Wahrscheinlichkeit hat. Die Frage nach der Nervenleitung der Wut hat deshalb besondere Bedeutung, weil im Falle ihrer Existenz dem Wutparasiten eine aktive Wanderungsfähigkeit und die Auswahl seines Ansiedlungs- und Vermehrungsgebietes zugestanden werden müßte: diese Annahme würde im Falle der alleinigen Aussaat auf dem Blut- und Lymphwege überflüssig sein.

Di Vestea und Zagari hatten in älteren Versuchen gefunden, daß nach Verimpfung des Virus in einen peripheren Nerven die Krankheitserscheinungen zuerst in dem entsprechenden Körperteil auftreten und das Virus zuerst in dem entsprechenden Abschnitt des Zentralnervensystems nachweisbar ist: so war nach Impfung eines Kaninchens in den einen N. ischiadicus zu einem bestimmten Zeitpunkt nur das Lendenmark, noch nicht das verlängerte Mark virulent; dagegen war bei Impfung in den N. medianus das verlängerte Mark früher virulent als die Cauda equina. Ebenso sahen Kraus, Keller und Clairmont bei subduraler Impfung mit Virus fixe das verlängerte Mark früher virulent werden als das Lendenmark, umgekehrt bei Impfung in den N. ischiadicus. — Bei Durchschneidung des von der Infektionsstelle zentralwärts führenden Nervenstammes konnten di Vestea und Zagari, ebenso wie Högyes den Ausbruch der Wut



verhindern oder wenigstens verzögern. Nicolas durchschnitt bei Hunden den N. ischiadicus und N. saphenus internus und verimpfte dann das Virus in die periphere Schnittwunde der Nerven oder in das subcutane Bindegewebe: alle Tiere blieben gesund, alle Kontrollen starben an Lyssa; entsprechende Ergebnisse sah er bei Durchschneidung der Nn. radialis und cubitalis. Bei anderen Hunden wurde das Rückenmark zwischen dem letzten Brust- und ersten Lendenwirbel reseziert, dann erfolgte die Impfung in den N. ischiadicus oder subcutan am Bein: alle Tiere blieben gesund, alle Kontrollen starben an Lyssa. Ähnliche Ergebnisse wurden mit dem Virus fixe von Sassari erzielt (Kraus und Fukuhara). In demselben Sinne ist wohl auch die Beobachtung von Goodpasture zu deuten, der nach Impfung von Kaninchen in den Masseter regelmäßig Lähmungen der Vorderläufe, vor allem auf der geimpften Seite, sah. Pathologisch-anatomisch fanden sich die schwersten Veränderungen in der der geimpften Seite entsprechenden Hälfte des Mittelhirns.

Impft man aber das Virus in einen unversehrten Nerven, z. B. den N. ischiadicus, so erweist sich nach ausgebrochener Erkrankung auch der entsprechende Nerv der anderen Seite virulent; wahrscheinlich kann sich daher das Virus vom erkrankten Zentralnervensystem aus auch distalwärts in vorher nicht infizierte Nerven hinein fortpflanzen. Wenn man dagegen einen Hund nach Durchschneidung des N. ischiadicus subdural mit Virus impft, so bleibt der Nerv peripher von der Schnittwunde virusfrei (Babes). — Di Vestea und Zagari infizierten Kaninchen und Meerschweine endoneural und durchschnitten das Rückenmark oberhalb der Eintrittsstelle dieser Nerven: in 4 von 17 Fällen fanden sie das Virus nur im peripheren, nicht im distalen Teil des Rückenmarks; doch leidet die Beweiskraft dieser Versuche darunter, daß die Tiere nicht über 15 Tage am Leben blieben.

Unter den natürlichen Bedingungen der Bißverletzung des Menschen sah Bardach einmal die regionären Nervenstämme (Nn. radialis, medianus, cubitalis) der gebissenen Seite virushaltig, während die entsprechenden Nerven der nicht-verletzten Seite virusfrei waren.

Auf einem neuen Weg suchte Bertarelli (3) in Experimenten an der Submaxillardrüse des Hundes die Frage zu lösen. In der ersten Versuchsreihe durchschnitt er an der Drüse der einen Seite sämtliche Nervenfasern und den Ausführungsgang, ließ aber Arterie und Vene stehen und impfte dann das Tier subdural mit Virus fixe: bei dem typisch erkrankten Tier war die operierte Drüse nicht virulent, die Drüse der anderen Seite virushaltig; der Versuch gelang dreimal. In einer zweiten Versuchsreihe wurden die Gefäße durchschnitten und die Nerven geschont: hier erwies sich zweimal auch die Drüse der operierten Seite als virushaltig. Obwohl Bertarelli bei der sehr schwierigen Technik zahlreiche Mißerfolge hatte, glaubt er bewiesen zu haben, daß die Virusleitung nur durch die Nerven geschieht. Man wird zugeben dürfen, daß die geistreich erdachten Versuche mit einem hohen Grad von Wahrscheinlichkeit hierfür sprechen; ganz beweisend dürften sie aber deswegen nicht sein, weil die exakte Durchschneidung aller Nervenfasern bzw. aller Blutgefäße bei einem so nerven- und blutgefäßreichen Organ technisch kaum möglich sein dürfte, und weil Bertarelli, wie er selber zugeht, eine große Zahl von Mißerfolgen hatte.

Es kann aus dem Gesagten geschlossen werden, daß das Virus zweifellos auf dem Nervenweg ebenso wie auf dem Blutweg ins Gehirn kommen kann. Eine

Entscheidung über den in der Regel gewählten Weg können wir nicht treffen. Die eigenartigen Verhältnisse der bald kürzeren, bald sehr langen Inkubation machen aber jedenfalls der Erklärung durch die Bluttransporttheorie größere Schwierigkeiten; ihre Anhänger nehmen die Zuflucht zur Annahme, daß das Virus im Zentralnervensystem lange latent bleiben kann, bis es durch Trauma, Erkältung, Alkoholexzess oder eine andere Gelegenheitsursache wirksam wird. Wenn auch in einzelnen Fällen solche Ursachen glaubwürdig erscheinen, so können sie für die Mehrzahl kaum in Frage kommen. Vielmehr stimmen wir darin Högyes zu, daß gerade die Eigenart des Verlaufes der Lyssa zusammen mit den oben geschilderten Versuchen weit eher für die Nervenleitungstheorie spricht. Da die Lymphe für den Erreger keine guten Entwicklungsbedingungen zu bieten scheint, sollte man annehmen, daß seine Leitung nicht in den perineuralen Lymphräumen, sondern in den Achsenzylindern selber erfolgt (vgl. aber S. 27, J. Koch).

### 8. Pathologisch-anatomischer Befund.

Der Befund in der Leiche zeigt, abgesehen von einigen besonders zu erwähnenden Punkten, weitgehende Übereinstimmung bei Mensch und Tier. Er ist makroskopisch im allgemeinen wenig charakteristisch oder bringt zum mindesten keine Ergänzung der klinischen Symptome. Auffallend ist meist die hochgradige Abmagerung. Eintrocknete Krusten an Mund und Nase, graue Schleimbeläge in der Mundhöhle erinnern beim Menschen an den bei Lebzeiten herrschenden starken Speichelfluß, Erosionen der Lippen und Zunge an die Krampfanfälle. In den Lungen finden sich kleine bronchopneumonische Herde und meistens sehr starkes Lungenödem. — Beim Tier ist nach Casper das Blut dunkel, teerartig, schlecht geronnen; Gehirn ödematös; parenchymatöse Organe cyanotisch verfärbt, körnig oder fettig entartet; alle Schleimhäute, besonders des Atmungs- und Verdauungsapparates katarrhalisch entzündet, oft mit Blutungen besetzt. Mund und Zunge sind mit grauem Schleim belegt und oberflächlich erodiert; Rachenschleimhaut geschwollen und entzündet; Speicheldrüsen blutreich und infiltriert. Der Magen enthält keinen Speisebrei, aber, namentlich bei Hunden in etwa 90%, Haare, Holzstücke, Stroh, Papier, Lumpen, Steine, Scherben usw.; die Magenschleimhaut ist gerötet, geschwollen und zeigt auf der Höhe der Falten oft Blutungen. Das gleiche gilt vom Darm. Die Nieren sind hyperämisch.

Die Hauptveränderungen weisen Gehirn und Rückenmark auf: sie sind meist hochgradig mit Blut gefüllt, die Pia ist ödematös, ihre Oberfläche so glänzend, als ob sie mit Lack überzogen wäre; hie und da findet man oft kleinere Blutungen, z. T. mit anschließender Erweichung; Babes sah häufig größere Blutergüsse zwischen Dura und Pia in der Gegend des Lendenmarkes. Von größerer Bedeutung sind die

#### mikroskopischen Befunde.

Die histologische Untersuchung des Zentralnervensystems ergibt zunächst eine Reihe von Veränderungen, die nach den klinischen Symptomen erwartet werden mußten, daneben aber gewisse für die Lyssa mehr oder minder charakteristische Befunde. Zu jenen gehört zunächst die schon makroskopisch festgestellte Blutfülle, die jetzt als hochgradige, z. T. aneurysmatische Gefäßerweiterung erkannt wird (Benedikt), ferner Blutungen besonders in den Vorder- und Hinterhörnern und der Umgebung des Zentralkanals des Rückenmarks, oft symmetrisch

am Grund des 4. Ventrikels gelegen (Babes), zuweilen auch in der weißen Substanz [Schaffer, J. Koch (5)]. Auch die Wandungen der Gefäße sind verändert: Schwellung des Endothels bis zu völliger Verlegung des Gefäßlumens, Erweiterung der perivascularären Lymphräume, die mit Leukocyten und hyalinen Massen dicht angefüllt sind; so entsteht das auch bei gewissen anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems vorkommende Bild der vorwiegend aus Leukocyten gebildeten ärmelartigen Scheiden um die Gefäße.

In ähnlicher Weise bilden die Leukocyten entzündliche Infiltrate um zahlreiche Ganglienzellen der Vorder- und Hinterhörner des Rückenmarks, die von Babes beschriebenen „Wutknötchen“. Zwar hat man diese Gebilde auch bei Tetanus, spinaler Kinderlähmung, Encephalitis gefunden und muß sie daher wohl nur als eine Begleiterscheinung der Grundkrankheit auffassen; immerhin ist das herdförmige Auftreten und die große Zahl dieser Knötchen für Lyssa einigermaßen charakteristisch.

Bedeutungsvolle Veränderungen hat das Studium der Ganglienzellen selber ergeben. Schaffer beobachtete bei 6 Fällen menschlicher Wut an den Vorderhornzellen des Rückenmarks degenerative Veränderungen: das Plasma war nicht wie normalerweise feinkörnig, sondern fibrillär, vakuolisiert, es bestand hochgradige Kernzerstörung. Schaffer glaubt diese Veränderungen besonders in dem Abschnitt des Rückenmarks gefunden zu haben, wo der von der Verletzungsstelle kommende Nerv einmündet; er leitet hieraus eine weitere Stütze für die Nervenleitungstheorie des Wutvirus her. Die Veränderungen als solche sind auch von anderer Seite bestätigt, doch konnten Babes und J. Koch die von Schaffer angenommene Gesetzmäßigkeit ihres Vorkommens nicht bestätigen. Sein Schüler Nagy fand mit der Nisslschen Methode atrophischen oder granulären Zerfall des Protoplasma sowie Chromatolyse; die Erscheinungen traten in der Inkubationszeit zunächst in unregelmäßigen Herden auf und breiteten sich mit dem Überhandnehmen der Krankheit über das ganze Nervensystem aus. Im übrigen gibt auch Nagy an, daß die Erscheinungen in den Teilen des Rückenmarks, welche der Bißstelle entsprechen, am stärksten auftreten.

Mit seiner Silberimprägnierungsmethode fand Golgi bei Virus fixe-infizierten Kaninchen schwere, herdförmig angeordnete Veränderungen der Ganglienzellen: Vakuolisierung, später Anschwellung des Zellplasmas bis auf das Fünffache und mehr der normalen Größe, ausgebreitete oder umschriebene Schwellung oder Schrumpfung der Zelloberfläche und ihrer Fortsätze; körnig-fettige Entartung der Ganglien- und Gliazellen; Karyolyse. Ähnliche Bilder sah er auch konstant in den Intervertebralganglien. — Van Gehuchten und Nélis fanden besonders beim Hund sehr ausgebreitete Veränderungen dieser Ganglien, vor allem des G. nodosum vagi, die bis zur Zerstörung aller Nervenzellen und kleinzelligen Infiltration des Ganglions führten. — An den Nervenfibrillen beobachteten Ramon y Cajal und Garcia Hypertrophie und später Verlust der Färbbarkeit.

J. Koch (1) impfte 6 Hunde intramuskulär mit Straßenwut und tötete sie in verschiedenen Stadien der Erkrankung; schon 2 Tage nach der Impfung fand er hyperämische Herde in den Vorder- und Hinterhörnern des Rückenmarks mit Erweichungsherden sowie Degeneration der Ganglienzellen. Er glaubt, auch mit Rücksicht auf das so frühzeitige Auftreten dieser für Lyssa charakteristischen Erscheinungen die Nervenleitung des Wutvirus ablehnen zu sollen, vgl. aber S. 26.

Schükri und Spatz sahen bei 2 Fällen von menschlicher Lyssa die schwersten entzündlichen Veränderungen in der Substantia nigra (starke Infiltration der Gefäßwände mit Lymphocyten und polymorphkernigen Leukocyten); die degenerativen Veränderungen waren im ganzen Gehirn ausgeprägt und bestanden vor allem in mangelnder Färbbarkeit des Nucleolus und dem Auftreten von meist sehr feinen, oft auch gröberen, intensiv gefärbten Körnern im ganzen Kern, besonders an der Oberfläche des Nucleolus, die sie für Lipidkörnchen halten. Die ganzen Erscheinungen bieten eine große Ähnlichkeit mit den bei Encephalitis epidemica beobachteten.

Die bisher beschriebenen Befunde haben also Entzündungs-, Reizungs- und Entartungserscheinungen im Zentralnervensystem gezeigt, die wenigstens anfangs herdförmig auftreten und sich später ausbreiten, Erscheinungen, die in ihrer Schwere den klinischen Symptomen sehr wohl entsprechen. Aus diesen histologischen Untersuchungen haben sich die weiteren, für die Lyssaätiologie bedeutungsvollen Entdeckungen entwickelt, die an den Namen Adelchi Negris anknüpfen.

### 9. Die Negrischen Körperchen.

Negri, einem Schüler von Golgi, gelang es 1903, im Zentralnervensystem wutkranker Menschen und Tiere konstant in den Ganglienzellen, vor allem den großen Pyramidenzellen des Ammonshorns, „Einschlüsse“ zu finden, die bei Gesunden und anders Erkrankten fehlten und die er für Wutparasiten hielt. Wir folgen zunächst seiner Beschreibung. „Sie liegen im Zellprotoplasma, häufig in den Fortsätzen, manchmal in beträchtlicher Entfernung vom Zellkörper und zeigen die Gestalt von kleinen, deutlich begrenzten Gebilden. Dank der von ihnen angenommenen Rotfärbung nach Mann treten sie in zierlicher Weise auf dem blaugefärbten Protoplasma, sowie auf dem intensiver tingierten Grund des Präparates hervor.

Die Größe dieser Gebilde kann die mannigfaltigste sein: Von den kleinen, meist rundlichen bzw. schwach eirunden, mit einem großen Durchmesser von 1 bis  $1,5 \mu$ , geht es allmählich durch eine Reihe von kaum merklich anwachsenden Formen zu solchen über, die 10, 12,  $15 \mu$  durchmessen, und man gelangt häufig zu Bildern, deren Dimensionen im Vergleich zu den ursprünglichen geradezu enorm sind — sehr große, elliptische oder birnförmige,  $22-23 \mu$  lange und einen maximalen Querdurchmesser von  $6,5 \mu$  besitzende sowie regelmäßig gestaltete,  $27 \mu$  lange und  $5 \mu$  breite.

Diese letzteren, in den großen Protoplastämmen gelegenen, sind jedoch nicht die zahlreichsten; in der Regel bleiben die Dimensionen der meisten Parasiten auf niedrigerer Stufe stehen. In diesem Falle sind es rundliche Gebilde mit einem Durchmesser von  $4-5$  bzw.  $8-19 \mu$ , oder aber elliptische bzw. ovale ( $5-8-10 \mu$  lange und  $2-3-4 \mu$  breite) oder schließlich grob dreieckige mit abgerundeten Ecken.

Letztere kommen vorzugsweise in den Pyramidenzellen vor, in jener Partie des Protoplasmas, die auf einer Seite vom Kern, auf den übrigen aber von den Zellrändern begrenzt wird, die einander allmählich näherrücken zur Bildung des großen Protoplastammes; die elliptischen Formen sind den Protoplastafortsätzen eigentümlich und stets mit ihrem großen Durchmesser parallel zur Achse

des Fortsatzes; die rundliche Form wird — allem Anscheine nach — vom Parasiten erst dann angenommen, wenn er von reichlichem Protoplasma umlagert ist und keine mechanischen Verhältnisse seine Ausbildung nach irgendwelcher Richtung hin behindern.

Was nun die Zahl der im Inneren der Zellen enthaltenen Parasiten anlangt, so lassen sich keine festen Regeln darüber aufstellen: neben Zellen mit einem einzigen Gebilde finden sich wieder mehrere, die sowohl im Zellkörper als auch in den Fortsätzen sogar 4, 5, 6 aufweisen; hierbei haben bald sämtliche Gebilde eine und dieselbe Größe, bald zeigen ihre Durchmesser die verschiedensten Längenmaße.

Ebenso ungleichmäßig ist die Verteilung im Inneren der einzelnen Zellen, insofern, als — wie bereits erwähnt — der Parasit an den verschiedensten Stellen des Zellkörpers, bald in einiger Entfernung vom Kern, bald in unmittelbarer Berührung mit demselben, zuweilen weit ab im Inneren des Fortsatzes angetroffen wird.“

Ihre Färbung gelingt leicht mit den meisten gebräuchlichen Verfahren; ursprünglich verwendete Negri das Mannsche, wobei der Grund lichtblau, das Protoplasma zart rosa, die Zellkerne tiefblau, der Nucleolus violett und die Negrischen Körperchen (in Zukunft „N. K.“ bezeichnet) leuchtend rot erscheinen. Man erkennt bei gelungener Färbung im Inneren der Einschlüsse feinste Gebilde, die bald mehr rosenschwarz, bald bläulich gefärbt sind; ihre Zahl wächst mit der Größe des N. K., die kleinsten enthalten 1 oder wenige, die größten 30 und mehr. Die Innenkörperchen zeigen gewisse Schwankungen in ihrer Größe; bei guter Färbung kann man innerhalb einer doppelt konturierten Hülle eine periphere und eine zentrale Schicht unterscheiden.

Daß die N. K. keine Kunstprodukte sind, folgt aus der Möglichkeit, sie ohne jede Färbung, allein durch vorsichtiges Zerzupfen des Ammonshornes in stark verdünnter Essigsäure sichtbar zu machen, wobei auch die Innenkörperchen besonders gut erkannt werden können; diese erscheinen als eine größere Anzahl kleiner lichtbrechender Kügelchen, die um ein etwas größeres rundes oder ovales, schwächer brechendes körniges Gebilde strahlig angeordnet sind; das letztere liegt entweder in der Mitte des N. K. oder nach seiner Peripherie hin verschoben. Die Zahl der lichtbrechenden Gebilde hängt von der Größe des N. K. ab, die Zentralkörperchen sind gewöhnlich in der Einzahl, selten 2—3. — Diese scharfe Unterscheidung hat Negri in seiner letzten Arbeit (2) (1909) nicht mehr aufrechterhalten, sondern das Vorkommen von Übergangsformen zwischen den stark und den schwächer brechenden Innenkörperchen zugegeben. Immerhin werden wir sehen, daß noch mehrere Nachuntersucher an dieser Trennung festhalten. — Zuweilen sah Negri das ganze N. K. nicht mit wenigen solchen Innenkörperchen, sondern mit einer dichten Masse feinsten lichtbrechender, an der Grenze der Sichtbarkeit befindlicher Gebilde angefüllt.

Die weitere Untersuchung erfolgte an Ausstrichen, die mit feiner arbeitenden Färbemethoden behandelt wurden — Eisenhämatoxylin, Romanowsky, Giemsa, Eosin + Borrel's Methylenblau —; hierbei erhielt Negri neue Aufschlüsse über den Chromatinaufbau der N. K.: In der gleichmäßig blau gefärbten „Grundmasse“ des Einschlusses hebt sich eine Anzahl rot bis violett gefärbter Chromatinkörnchen ab; daneben erkennt man nach der Mitte des N. K. hin ein

oder mehrere feine, runde bis eiförmige Gebilde von rosenroter Farbe, in denen mehr violettrote Körnchen oder Klümpchen liegen. Diese entsprechen also dem vorher beschriebenen größeren, schwächer lichtbrechenden Zentralkörperchen, jene anscheinend den zentralen Teilen der kleinen, stärker brechenden Gebilde des ungefärbten Präparates. Negri glaubte, daß der in jungen Stadien, wie wir sahen, kompakte, durch Zerzupfen als Ganzes aus der Zelle entfernbare Einschluß in späteren Stadien zerfallen könnte, wodurch die Innengebilde frei würden und neue Zellen infizieren könnten.

Aus allen diesen Beobachtungen schloß er, daß die von ihm gesehenen Ganglienzelleneinschlüsse Mikroorganismen aus der Protozoenreihe wären, die im gegebenen Augenblick sich in Sporen umwandeln könnten. Nach seiner Vorstellung verläuft der Entwicklungsgang des Wutparasiten so, daß jeder Zelleinschluß ursprünglich nur einen einheitlichen Kern besitzt, der mit dem Wachstum des Parasiten zunächst an Größe zunimmt und dann in eine größere Zahl von Kernmassen zerfällt, die im Parasitenleib gleichmäßig verteilt liegen; in jeder Kernmasse sei ein Chromatinklumpchen enthalten. Das Zustandekommen der Sporenbildung stellt er sich wie folgt vor: Diese Chromatinklumpchen sollen zu einem bestimmten Zeitpunkt in feinste Körnchen zerfallen („Chromidien“ nach Calkins), die sich mit Protoplasma umgeben und so zu Sporen werden. In Anlehnung an die Guarnierische Bezeichnung des vermeintlichen Pockenerregers „Cytorhycetes“ (= Zellenaushöhler) hat Negri den von Calkins für den hypothetischen Lyssaerreger vorgeschlagenen Namen „Neurorhycetes lyssae“ angenommen.

Ehe wir an eine Kritik der theoretischen Auffassungen Negris herangehen, soll auf die praktische Bedeutung seiner Entdeckung eingegangen werden. Die N. K. treten in der Regel schon sehr frühzeitig in der Krankheit auf, so daß auch beim Tier, das zu Beginn der Krankheit erschlagen wurde, Aussicht auf ihre Auffindung besteht. Bei Kaninchen, die im Anschluß an intraokuläre Straßenwutimpfung nach 15 Tagen zu erkranken, nach 18—19 Tagen zu sterben pflegten, fand Negri die ersten N. K. schon am 13. bis 14. Tag, von da ab nahmen sie stetig an Zahl zu; ähnliche Befunde hatte er auch an Hunden. In diesem Zusammenhang sei an die Feststellung Bertarellis (2) erinnert, daß das Ammonshorn des Hundes bereits am 4. Tag vor dem Ausbruch der Symptome infektiös sein kann. Zu dieser Zeit fanden sich noch keine N. K.

Die Frage der spezifischen Bedeutung der N. K. und ihrer Verwertbarkeit zur Diagnose steht gegenüber den früher aufgeführten histologischen Befunden nach der jahrzehntelangen Erfahrung aller Pasteur-Institute der Welt fest. Bei anderen Krankheiten als der Lyssa werden zwar auch gelegentlich Einschlüsse im Ganglienzellprotoplasma gesehen, aber sie sind strukturlos, es fehlen stets die für das N. K. charakteristischen Innenkörperchen (Dominicis, Luzzani, Jastremsky). Andererseits kommen die N. K. bei Tollwut regelmäßig im Gehirn, vor allem im Ammonshorn, vor; die gelegentlich beobachteten Ausnahmen sind meistens dadurch bedingt, daß das Ammonshorn infolge vorgeschrittener Fäulnis nicht herauspräpariert werden konnte, während die N. K. in anderen Hirnteilen gewöhnlich nur sehr spärlich vorkommen; bei fortgeschrittener Fäulnis ist auch ihre färberische Darstellung sehr erschwert, insbesondere sind die diagnostisch wichtigen Innenkörperchen dann kaum zu erkennen. Nur sehr selten

sind Fälle, in denen trotz gut färbbarem, frischem Material die N. K. nicht aufgefunden wurden, aber der Tierversuch ein positives Ergebnis lieferte. Im übrigen ist besonders bei einer nur auf mikroskopische Betrachtung gegründeten Untersuchungsmethode das negative Ergebnis immer mit gewisser Skepsis zu beurteilen; angesichts des der Zahl nach sehr wechselnden Vorkommens der N. K. bei Wut wird man bei nicht gelungenem Nachweis der Gebilde in einem Fall von Wut immer die Möglichkeit ihres besonders spärlichen Vorkommens zugeben müssen. Auf Grund dieser Betrachtungen erscheinen die Daten recht günstig, die aus einer Sammelstatistik von Negri - Luzzani aus dem Jahr 1913 und aus den Erfahrungen der Breslauer Wutschutz-Abteilung gewonnen sind:

Statistik	Gesamtzahl der untersuchten Gehirne	N. K. +	Negrische Körperchen negativ			Tierversuch unentschieden oder nicht ausgeführt
			Tierversuch positiv	%	Tierversuch negativ	
Negri - Luzzani	4961	3058	222	6,7	1544	137
Breslau (1906—1925)	3612	2284	119	4,9	607	600

In Breslau sind bei ungeimpften lyssakranken Menschen die N. K. stets gefunden worden, während sie bei geimpften Lyssafällen zuweilen vermißt werden. Wo infolge Fäulnis des Ammonshornes die mikroskopische Diagnose Schwierigkeiten bereitet, empfiehlt Vojtech die Untersuchung der Cerebrospinalganglien, die der Fäulnis länger widerstehen: in 36 Fällen sicherer Wut gelang ihm 20 mal der Nachweis von N. K. im Ganglion nodosum vagi oder im Ganglion supremum sympathici. Immerhin besitzen die N. K. auch im Gehirn gegen Fäulnis sowie gegen das zur Konservierung der Virulenz des Gehirns verwendeten Glycerins eine verhältnismäßig hohe Widerstandskraft [Bertarelli (1)].

Die N. K. werden außerhalb des Ammonshorns nicht gerade häufig, wenigstens nicht in nennenswerter Zahl gefunden. Nach Negris Beschreibung sind sie bei subdural infizierten Hunden regelmäßig vorhanden in den Purkinjéschen Zellen des Kleinhirns, in allen Schichten der Großhirnrinde, besonders in den Pyramidenzellen, sowie in den Nervenzellen der Brückenkerne und im verlängerten Mark, beim Kaninchen außerdem konstant im Gasserschen Ganglion und den Spinalganglien; im Rückenmark sollen sie sehr spärlich sein bei subduraler oder intrakulärer Impfung, aber häufig bei Impfung in den N. ischiadicus (vgl. dazu Schaffer, S. 27). Demgegenüber ist zu betonen, daß praktisch für ihre Auffindung in der Regel nur das Ammonshorn in Betracht kommt.

Man findet die N. K. bei allen an Straßenwut erkrankten Lebewesen wie erwähnt regelmäßig; so bei Menschen, Hunden, Pferden, Rindern, Schweinen, Ziegen, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Gänsen, Enten, Hühnern, dagegen nicht nach Sanfelice bei jungen Tauben; nach ihm soll die Innenstruktur der N. K. besonders kompliziert sein bei gewissen Winterschlaf haltenden Tieren, wie Igel und Haselmaus. Während die N. K. in frischem Straßenvirusmaterial regelmäßig und in den ersten Passagen meistens ohne große Mühe aufgefunden werden, ist ihr Nachweis um so mühsamer, je mehr Passagen das Virus im Kaninchen durchgemacht hat; im Virus fixe findet man sie fast nie.

Dagegen hat Lentz (2) bei der Passage wut der Kaninchen gewisse Gebilde gefunden, die auf den ersten Blick eine gewisse Ähnlichkeit mit N. K. aufweisen

(eosingefärbte Grundsubstanz mit eingelagerten blaugefärbten Klümpchen von Plastinsubstanz); sie unterscheiden sich aber streng von den im unversehrten Präparat stets intrazellulär gelagerten N. K. durch ihre extra zelluläre Lage, sie sind  $1\frac{1}{2}$  mal so groß wie die roten Blutkörperchen der Kaninchen und zeigen eine weniger zierliche und fein umrandete Gestalt. Ob es sich bei ihnen um Gebilde von entsprechender ätiologischer Bedeutung wie die N. K. handelt, oder ob sie, wie Pinzani und Pirone (1) glauben, nur Degenerationsprodukte sind, steht noch nicht fest. Demgegenüber sei erwähnt, daß Kozewaloff (1) auch in diesen Virus fixe-Gebilden bei verschiedenen Färbeverfahren eine den N. K. ähnliche Innenstruktur erkannte; er faßt sie daher als Chlamydozoen auf. Keysser, der im Lentzschens Laboratorium arbeitete, hat dessen Befunde weitgehend bestätigt. Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß Lentz bei staupekranken Hunden und Katzen im Ammonshorn intra- und extracelluläre Gebilde sah, die etwa gleich groß und in annähernd dem gleichen Farbenton wie die N. K. darstellbar waren, sich aber von ihnen durch das völlige Fehlen der Innenstruktur unterschieden. Diese Tatsache ist naturgemäß diagnostisch belangreich, weil die nervöse Staupe der Hunde und Katzen schon oft mit der paralytischen Form der Wut verwechselt worden ist.

#### a) Untersuchungsverfahren auf Negriscche Körperchen.

Die Untersuchung auf N. K. erfolgt entweder an Ausstrichen aus dem Ammonshorn, die mit neutralem Methylalkohol 3—5 Minuten fixiert werden, oder an Schnittmaterial. Zur raschen Herstellung von Schnitten hat sich das von Bohne angegebene Verfahren bewährt:  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  mm dicke Scheiben des Ammonshorns werden in 15 ccm reinen Acetons bei  $37^\circ$  fixiert; in 30—40 Minuten haben sie die nötige Härte erhalten und werden dann in Paraffin bei  $55$ — $60^\circ$  auf eine bis fünfviertel Stunden eingelegt und dann ausgeblockt. Schnitte von höchstens  $6\ \mu$  Dicke werden angefertigt, aufgeklebt und nach einem der üblichen Verfahren gefärbt, deren wichtigste sind:

##### a) Mannsche Färbung:

1. Methylblau (nicht Methylenblau) 1% wässr. 35 ccm, Eosin 1% wässr. 45 ccm, dest. Wasser 100 ccm. Mischen, 24 Std. färben.
2. Abspülen in Wasser, entwässern in absolutem Alkohol.
3. Differenzieren in absolutem Alkohol 60 ccm + 10 Tropfen 1 proz. alkoholischer Lösung von NaOH, bis die Schnitte rot geworden sind.
4. Vollständiges Auswaschen des NaOH in absolutem Alkohol.
5. Übertragen in Wasser, das mit Essigsäure schwach angesäuert ist, 2—3 Min.
6. Absoluter Alkohol, Xylol, Balsam.

Das Methylblau muß in absol. Alkohol unlöslich sein. Die Färbung ist so durchzuführen, daß das Chromatin tiefblau, die Negriscchen Körperchen leuchtend rot werden.

Neben diesem Verfahren wird besonders die sehr bequeme

β) **Lentzsche (1) Färbung** geübt, die rasch arbeitet und sehr klare Bilder liefert. Es sind zwei Modifikationen angegeben, von denen A für die Diagnose ausreicht, B die Innenkörperchen besser darstellt.

Farblösungen:

1. Eosin extra B-Höchst 0,5% in 60% Äthylalkohol.
2. Löfflers Methylenblau (gesättigte alkoholische Lösung von Methylenblau B-Patent Höchst 30 ccm + 0,01% KOH 100 ccm).

Differenzierungslösungen:

3. Alkalischer Alkohol (absoluter Alkohol 30 ccm + 1 proz. Lösung von NaOH in absolutem Alkohol 5 Tropfen).
4. Saurer Alkohol (absoluter Alkohol 30 ccm + 50% Essigsäure 1 Tropfen).



Beize:

5. Lugolsche Lösung (Jod 1, Jodkalium 2, dest. Wasser ad 300).

Modifikation A: Schnitte aus absolutem Alkohol bzw. Ausstriche unmittelbar übertragen in:

1. Lösung 1: 1 Minute (oder länger).
2. Abspülen in Wasser.
3. Lösung 2: 1 Minute.
4. Abspülen in Wasser.
5. Vorsichtig auf Fließpapier den Wasserüberschuß abtupfen.
6. Differenzieren in Lösung 3, bis das Präparat nur noch schwache Eosinfärbung zeigt.
7. Differenzieren in Lösung 4, bis bei Schnitten die Ganglienzellenzüge eben als schwach blaue Linien sichtbar sind bzw. bei Ausstrichen an den dünneren Stellen alles Blau makroskopisch verschwunden ist.

8. Kurz abspülen in absolutem Alkohol.

9. a) Schnitte: Xylol, Balsam; b) Ausstriche: Trocknen, Cedernöl.

Modifikation B:

1. Lösung 1: 1 Minute (oder länger).
  2. Abspülen in Wasser.
  3. Lösung 2: 1 Minute.
  4. Abspülen in Wasser.
  5. Beizen mit Lösung 5: 1 Minute.
  6. Abspülen mit Wasser.
  7. Differenzieren in Methylalkohol, bis kein Blau mehr sichtbar und das Präparat ganz rot ist.
  8. Abspülen in Wasser.
  9. Nachfärben in Lösung 2:  $\frac{1}{2}$  Minute.
- 10—15 entsprechen 4—9 der Modifikation A.

Die Farb- und Differenzierungslösungen sind längere Zeit verwendbar; notwendig ist nur, daß der alkalische Alkohol wasserfrei bleibt. Von besonderer Wichtigkeit ist auch die einwandfreie Beschaffenheit der Farbstoffe, vor allem des Eosins.

Bei guter Färbung nach Lentz A erscheint die Gliazsubstanz zart rosa oder gänzlich farblos, das Zellprotoplasma blaßblau, die Kerne der Ganglienzellen ein wenig dunkler blau, Kernkörperchen sowie die Kerne der Gliazellen, Leukocyten und Zellen der Capillarwände dunkel- bis schwarzblau, die roten Blutkörperchen zinnoberrot. Die N. K. erscheinen karminrot gefärbt und sind, auch wenn sie (infolge Zerstörung der Ganglienzelle bei der Anfärbung des Präparates) frei liegen, schon an diesem Farbunterschied von roten Blutkörperchen zu unterscheiden. Fast ausnahmslos lassen die N. K. in ihrem Inneren ein oder mehrere blau gefärbte Innenkörperchen erkennen, und zwar sieht man auch in den kleinsten Körperchen in der Regel wenigstens ein solches Innenkörperchen.

„Die Innenkörperchen sind meist von einer schmalen Zone umgeben, in welcher das Stroma der N. K. etwas blasser gefärbt erscheint . . . Die Gestalt der Innenkörperchen ist sehr verschieden, kugelig, stäbchenförmig, komma- oder ringförmig, oft liegt auch in einer heller gefärbten Partie ein dunkler gefärbtes Körnchen von verschiedener Gestalt; bisweilen zeigt auch das Innenkörperchen eine netz- oder wabenförmige Struktur. Häufig liegen, wie dies auch bei der Mannschen Färbung an den dort hervorgetretenen Vakuolen zu beobachten ist, in der Mitte des N. K. ein oder mehrere große Innenkörperchen, die dann gewöhnlich eine feinere Struktur zeigen, und um sie herum, oft rosettenartig angeordnet, oder auch zwischen ihnen, eine Anzahl kleinerer, die selten eine Struktur erkennen lassen.“

Die bei Anwendung der Färbung B erhaltenen Bilder stimmen im allgemeinen mit den durch Färbung A erzielten überein, jedoch ist die Färbung der Innenkörperchen eine viel intensivere; sie erscheinen hier dunkelblau bis schwarz. Die Folge davon ist, daß einmal weit mehr Innenkörperchen sichtbar werden und daß die Struktur der größeren unter ihnen deutlicher hervortritt.“

Von sonstigen Färbeverfahren, die für Routineuntersuchungen verwendbar sind, seien erwähnt diejenigen von Stutzer, Kozewaloff (4), Benedeck und Porsche, Gerlach, Andriani, Goodpasture, Pinzani (2).

### b) Weitere Untersuchungen über die Struktur der N. K.

Die feinere Struktur der N. K. ist von zahlreichen Forschern untersucht worden, wobei Negri's Beschreibung in allem Wesentlichen bestätigt wurde, während über die Deutung der Befunde noch keine Einstimmigkeit erzielt worden ist. Volpino (1) arbeitet mit anderen Verfahren, vor allem einer Färbung mit Pikrocarmin und alkalischem Methylenblau mit nachheriger Differenzierung in Pikrinalkohol: In der tiefgelben Grundsubstanz des N. K. sah er, ähnlich wie Negri, 2 Arten von Innenkörperchen: 1. die Zentralkörperchen, bis zu 3—4  $\mu$  groß, bestehend aus einer gelblichroten Grundsubstanz mit eingelagerten dunkel-schwarzblauen, basophilen Körnchen; 2. peripher angeordnete ungefärbte Gebilde (Vakuolen?), die feine, stärker gefärbte, stäbchenförmige Gebilde von 0,2—0,3  $\mu$  Größe enthielten. Volpino will noch eine Reihe verschiedener Formen gesehen haben, die sich in das Schema eines Lebenszyklus einordnen ließen, bei denen das Wachstum des N. K. einhergeht mit der Wanderung des Zentralkörperchens nach der Peripherie, Ausstoßung der basophilen Körnchen aus demselben, radiärer Anordnung der stäbchenförmigen Gebilde. Die oxyphile (gelbe) Grundsubstanz des N. K. scheint bei allen diesen Vorgängen ganz passiv zu bleiben. Er erblickt daher in den Innenkörperchen die eigentlichen Parasiten, eine Anschauung, die auch besser zu der Tatsache der Filtrierbarkeit des Wuterregers paßt; diese Auffassung stimmt auch besser überein mit der Tatsache, daß es bisher nicht gelungen ist, im überlebenden Gehirn Bilder zu sehen, die auf eine Weiterentwicklung des N. K. deuteten (d'Amato und Faggella); wir sehen hier zunächst von den Versuchen Moons ab, auf die unten (S. 41) näher eingegangen wird.

Williams und Lowden untersuchten Straßen- und Passagewutgehirn vom Menschen und verschiedenen Tieren auf Ausstrichen, die nach Giesma oder nach Mallory's Eosinmethylenblauverfahren gefärbt wurden; bei Verwendung von Ausstrichen sollen klarere Bilder erzielt werden als bei Schnitten. Die N. K. sind in ihren Präparaten 0,5—18  $\mu$  groß und zeigen bei allen untersuchten Tierarten die gleiche Struktur, ein weiterer Beweis dafür, daß sie keine Entartungserscheinungen sind. Die feineren N. K. könnten nach ihrer Ansicht dank ihrer Plastizität durch die Poren eines groben Berkefeldfilters hindurchgehen. Je weiter die Krankheit vorschreitet und je länger ihr Verlauf ist, um so zahlreicher finden sich die größeren Formen. Die Verfasser wollen durch Übung viele feinste Gebilde in Ausstrichpräparaten besser erkennen gelernt haben; sie behaupten nunmehr, auch bei Virus fixe-Infektionen stets solche Körperchen in genügender Zahl nachweisen zu können, um die Infektiosität des betreffenden Materials durch die Annahme der Erregernatur der N. K. erklären zu können. (Es sei gleich hier betont, daß diese Behauptung von anderen erfahrenen Beobachtern nicht bestätigt wird.) Bei Kaninchen, die mit Straßenwut geimpft waren, fanden sie die ersten kleinen N. K. am 7. Tag, gut entwickelte am 9., große Formen am 12. bis 17. Tag. Bei Virus fixe-Kaninchen wollen sie N. K. im Bulbus olfactorius und im Ammonshorn vereinzelt schon am 3. und 4. Tag nach der subduralen Impfung gesehen haben, am 5. Tag wären sie mäßig zahlreich und nähmen dann noch weiter zu; diese Angabe würde, wenn sie sich in Nachuntersuchungen bestätigte, ungefähr mit den von Remlinger erhobenen, von den Verff. bestätigten Befunden übereinstimmen, daß das Virus bereits am 3. Tag nach subduraler Impfung im Kaninchengehirn nachweisbar ist. — Was die Struktur betrifft, so beschreiben

sie die Grundsubstanz, das „Cytoplasma“, des N. K. als basophil und schließen daraus, daß sie einen integrierenden Teil des Parasiten ausmacht. Die Zentralkörperchen liegen nicht, wie es im Schnittpräparat aussieht (Volpino), in Vakuolen; das Zentralkörperchen ist in der Regel nach Lage und Färbbarkeit von den umgebenden chromatoiden Körnchen scharf unterschieden, in den größeren N. K. sieht man Anzeichen seiner Teilung. Die chromatoiden Körnchen umgeben das Zentralkörperchen ringförmig und sind von ihm getrennt durch eine chromatinfreie Zone, in der meist exzentrisch ein Karyosom liegen kann. Die beschriebenen Formen weisen eine große Ähnlichkeit auf mit gewissen Protozoenformen, wie dem Erreger der Kohlhernie (*Plasmodiophora brassicae*), und vor allem mit einem im Gehirn des *Lophius piscatorius* schmarotzenden *Cnidosporidium*, der von Doflein beschriebenen *Glugea* (*Nosema*) *lophii*.

Die Untersuchungen von Watson (1913) bestätigen im wesentlichen diese Auffassung. An Ausstrichen, die nach Van Gieson oder Mann gefärbt wurden, sah er in der Regel entsprechende Bilder wie Williams und Lowden, die er als schizogonische Formen deutet. Außerdem fand er zweimal im Gehirn von Hunden, die nach langer und etwas atypischer Krankheit gestorben waren, und erst mehrere Tage (!) nach dem Tod untersucht wurden, neben normalen N. K. eigenartige andere Ganglienzelleneinschlüsse: sie bestanden aus stellenweise sehr zahlreichen allerfeinsten Gebilden, die eine Polkapsel zu tragen schienen und große Ähnlichkeit mit Mikrosporidiensporen hatten; die kleineren dieser Einschlüsse besaßen noch eine Hülle, in der diese „Sporen“ eingeschlossen waren, bei den größeren schien sie bereits gesprengt zu sein. Der Verfasser hält diese Gebilde für die sporogonische (geschlechtliche) Entwicklungsform des Lyssaerregers und bringt auch die Ähnlichkeit mit der *Glugea lophii* zum Ausdruck. Leider ist das Material zu klein und vor allem wegen des langen Zeitraums, der zwischen dem Tod und der Verarbeitung lag, nicht beweisend genug. Indessen haben nach ihm einige Forscher gewisse Beobachtungen gemacht, die zwar nicht identisch mit denen Watsons sind, aber doch in die seinigen ganz gut hineinpassen.

Im Anschluß an die bekannten Arbeiten von Levaditi und Doerr und ihren Mitarbeitern über das Klingsche Virus der Kaninchen-Encephalitis, das „Encephalitozoon cuniculi“, ist von Manouélian und Viala (2) die Ähnlichkeit der Encephalitiseinschlüsse mit den N. K. betont worden; sie gingen so weit, für den Lyssaerreger den Namen „Encephalitozoon lyssae“ vorzuschlagen. Auch Levaditi, Nicolaou und Schoen bestätigen diese Ähnlichkeit auf Grund eingehender färberischer Analyse:

Bei Färbung nach	Ist das Encephalitozoon cuniculi	Ist das N. K.
Mann	rot	rot
Giemsa (langsam)	grünblau	grünrosa
Unnas Blau	blauviolett	blauviolett
Eisenhämatoxylin	grauschwarz	schwarz
Safranin	rot	rot
Gram-Safranin	rotviolett	rotviolett

Die Analogien sind in der Tat färberisch weitgehend und lassen die Vermutung begründet erscheinen, daß die N. K. eine analoge Zusammensetzung wie jene Gebilde haben könnten.

Bei Straßenwut-geimpften Affen fanden sie die N. K. schon am 8. Tag nach der subduralen Impfung, d. h. zu einer Zeit anscheinend vollkommener Gesundheit der Tiere; die N. K. werden überhaupt nach diesen Forschern vorwiegend nur in den Hirnteilen gefunden, die noch keine schweren histologischen Veränderungen aufweisen. Die feinere Untersuchung der N. K. erfolgte an Präparaten, die nach Gie msa oder mit Eisenhämatoxylin oder mit Safranin-Pikroindigocarmin gefärbt waren. Nach ihrer Beschreibung bestehen die jungen N. K. aus einer hyalinen Hülle, die ein kleines zentrales, dunkler gefärbtes Gebilde enthält, welches sich aus 2—4 kreuzförmig angeordneten Körnchen zusammensetzt. Bei den älteren N. K. wird die Kapsel dicker; um die Einzelheiten der Struktur zu erkennen, ist vor der Färbung eine Behandlung mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure zweckmäßig: man sieht dann im Inneren Gebilde, die durch ein oxyphiles Fachwerk getrennt und maulbeerförmig angeordnet sind; über das Ganze spannt sich die Kapsel, die sich den Unebenheiten der „Maulbeere“ anschmiegt und dadurch ein gefälteles Aussehen erlangt. Jedes Innengebilde besteht aus dicht gedrängten feinsten Körnchen oder aus Granula, in deren Mitte farblose Vakuolen liegen. Die feinsten Körnchen, die nur dort erkennbar sind, wo sie in Haufen liegen, betrachten die Verfasser als die einzelnen Mikroben der Wut, die Haufen als Sporenbildungen, das Ganze als den Pansporoblasten.

Nach ihnen unterscheidet sich das *Virus fixe* von der Straßenwut: a) durch seine für das Kaninchen erhöhte Virulenz, b) durch die schwereren histologischen Erscheinungen, die es im Kaninchenhirn auslöst, c) durch den Verlust der Fähigkeit zur Ausbildung des pansporblastischen Entwicklungszyklus im Tier; diese Fähigkeit wird auch dann nicht wiedergewonnen, wenn man das *Virus fixe* in zahlreichen Passagen durch Affen hindurchschickt. Das Straßenvirus dagegen soll diesen Zyklus in den Ganglienzellen des Vorderhirns (Ammonshorn, Großhirnrinde, Kleinhirn) durchmachen und so in Gestalt der N. K. sichtbar werden. Mit Rücksicht auf die große Ähnlichkeit dieses von ihnen angenommenen Entwicklungszyklus mit demjenigen der *Glugea lophii* und *Glugea danilewskyi* nennen sie den Wuterreger *Glugea lyssae*. Es ist nicht zu leugnen, daß diese Gedanken Levaditis und seiner Mitarbeiter in den Rahmen des tatsächlich Beobachteten gut hineinpassen. Und doch muß immer wieder betont werden, daß auch von ihnen zunächst nur äußere Analogien festgestellt worden sind, daß noch nicht der ganze Entwicklungszyklus exakt bewiesen ist; daher wird diese Idee, so bestechend sie auch ist, vorläufig nicht darauf Anspruch erheben können, mehr als eine Arbeitshypothese zu sein.

#### e) Die staubförmigen, kokkenförmigen Gebilde.

Während in den beschriebenen Arbeiten der feinere Aufbau des N. K. untersucht wurde und aus den Befunden Vorstellungen über die Art des Erregers erdacht wurden, suchten andere Forscher nach Gebilden, die den Anforderungen an kleinste durch Bakterienfilter filtrierbare Organismen entsprechen würden. Hierbei wurde in der Regel versucht, einen Übergang von den kleinsten deutlich als solchen erkennbaren N. K. bis hinab zu solchen kaum noch sichtbaren Gebilden festzustellen. Während wie erwähnt die N. K. bei Straßenwut in der Regel leicht zu finden sind, wird ihr Nachweis mit aufeinanderfolgenden Passagen und der damit Hand in Hand gehenden Virulenzhöhung und der Abkürzung des

Inkubationsstadiums immer schwieriger, die einzelnen N. K. werden immer kleiner, bis schließlich im Virus fixe ihr Nachweis nur noch ganz ausnahmsweise gelingt. Es lag daher nahe, nach kleineren und kleinsten Formen zu suchen, die hier gewissermaßen die N. K. vertreten würden. Schon Pasteur hat geglaubt, solche Gebilde zu sehen. Babes (1896) hat im Rückenmark und verlängerten Mark bei Färbung nach Ramon y Cajal und nach Giemsa im Inneren der Ganglienzellen feinste staubförmige Körnchen in großer Menge gesehen und sie für die „aktive Form des Wuterregers“ gehalten, im Gegensatz zu den N. K., die er als die „passive Form“ betrachtet.

Auch Manouélian (1) sah (1906) in Virus fixe-Kaninchengehirnen bei Fixierung mit Sublimat-Eisessig, kombinierter Einbettung in Paraffin und Celloidin, und Färbung nach Mann regelmäßig feinste Gebilde, die von dem Durchmesser der kleinsten eben noch sichtbaren N. K. bis hinunter zu staubförmigen Körnchen wechselten; am reichlichsten fanden sie sich in der Großhirnrinde und dem Ammonshorn, wo sie an den Anblick des Sternhimmels erinnerten; sie kamen aber auch in anderen Gehirn- und Rückenmarksteilen vor, sowie in den cerebrospinalen und den sympathischen Ganglien.

J. Koch und Rissling beschrieben (1910) „kokkenähnliche Gebilde“, die herdförmig, oft in ungeheurer Zahl und auch neben den N. K. in der grauen Substanz von Gehirn und Rückenmark, teils in, teils außerhalb der Zellen gefunden wurden. Auch diese Gebilde sind am zahlreichsten im Ammonshorn, aber sie sind auch in der Großhirnrinde, dem verlängerten Mark und — bei intramuskulär am Rücken geimpften Hunden — im Lendenmark zu finden, außerdem noch im Inneren der Gefäße in den krankhaft veränderten Hirnbezirken, sowie in den großen Venen der Speicheldrüsen. Ihre Größe schwankt zwischen der eines Staphylokokkenkorns und der unteren Grenze der Sichtbarkeit. Sie sind Gram-negativ; ihre Form ist im allgemeinen kugelig, ihre Anordnung meist zu 2, zuweilen zu 3—4 oder in längeren Ketten. Größere Gebilde ähnlicher Natur zeigten deutliche Teilungslinien, so daß ihre Zusammensetzung aus 2—4 kleinen Einzelformen erkennbar war. Die Gebilde sind bei Mensch und Tier (Straßenwut) nachgewiesen worden; ihre Darstellung gelingt am besten in frischem, mit Sublimatalkohol fixiertem Material bei Färbung mit Eisenhämatoxylin (Heidenhain) oder, wenn auch nicht ganz so sicher, mit polychromem Methylenblau nach v. Krogh. Für die parasitäre Natur dieser Gebilde spricht nach J. Koch: „1. die meist kugel- und kokkenförmige Gestalt, 2. die feinere Struktur der größten Formen, die Spalten und Teilungsformen erkennen lassen, 3. das Vorkommen in den Ganglienzellen, 4. die herdförmige Durchsetzung der grauen Hirnbezirke, während sie in den Bezirken mit faserigem, fibrillärem Bau im allgemeinen nur selten, weniger zahlreich sind oder gänzlich fehlen, 5. die verschiedenen Übergänge zwischen den größten N. K. bis zu den kleinsten kokkenartigen Gebilden und Diploformen in den befallenen Ganglienzellen, so daß es zuweilen Schwierigkeiten macht, ob man das intracellulär gelegene Gebilde noch als N. K. oder als kokkenartiges Gebilde bezeichnen soll, 6. die übereinstimmende Färbung der N. K. und kokkenförmigen Gebilde innerhalb der Ganglienzellen, 7. ihr Vorhandensein in den Frühstadien, besonders im Hals- und Lendenmark, wenn N. K. noch gar nicht vorhanden sind; in dieser frühen Zeit trifft man sie auch zuweilen in den Blut- und Lymphgefäßen; 8. der gelungene Nachweis in den Fällen, wo

N. K. gänzlich fehlen, besonders bei der experimentellen stillen Wut der Hunde, 9. der gelungene Nachweis der kokkenähnlichen Formen bei der natürlichen Lyssainfektion des Menschen und verschiedener Tiere, Hund, Pferd, Rind, Kaninchen, Ratte, auch dann, wenn N. K. mit den gewöhnlichen Färbemethoden nicht nachweisbar waren, 10. Übereinstimmung in Größe, Färbbarkeit, Gestalt mit den Innenformationen der N. K., 11. ihr Fehlen im normalen oder sonst pathologisch veränderten Gehirn und Rückenmark.“

Stutzer (1) bestätigte die Angaben von Babes und J. Koch; die kokkenförmigen Gebilde fehlten stets in Kontrolltieren. Sie liegen sowohl in wie außerhalb der Ganglienzellen, hauptsächlich in der grauen Substanz, und sollen den Innenformationen der N. K. entsprechen. Auch Proescher (2) glaubt dieselben Gebilde gesehen zu haben; für einen Teil seines Materials kann das zutreffen, nämlich für das mit Sublimatalkohol fixierte und mit Methylenazurcarbonat gefärbte (verschiedene Virus fixe-Stämme). Dagegen erscheint die größte Skepsis angezeigt gegenüber den von ihm abgebildeten, Antiformin-resistenten und im Gegensatz zu J. Koch und Rissling Gram-positiven, im übrigen recht vielgestaltigen Formen.

Paul und Schweinburg fanden dieselben Gebilde wie Babes und J. Koch regelmäßig und glauben sich überzeugt zu haben, daß die N. K. sich aus ihnen durch allmähliches Größenwachstum entwickeln.

Wenn auch die geschilderten Formen eine merkbare Lücke ausfüllen, welche die N. K. gelassen hatten, so muß doch auf die Notwendigkeit einer gewissen Vorsicht in der Beurteilung von Gebilden hingewiesen werden, die so nahe an der Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit liegen. Gerade die letzten Jahre haben so manchen „subvisiblen“ Krankheitserreger entstehen und verschwinden sehen (z. B. das „Aenigmoplasma influenzae“); Granula und ähnliche Formen können beim Zellzerfall entstehen, besonders leicht in einem aus so hochorganisierten Zellen bestehenden Gewebe wie dem Gehirn, und bei einer mit so schwerer Entartung einhergehenden Krankheit wie der Lyssa. In der Tat will Tanakamaru bei nicht an Lyssa Erkrankten körnige Gebilde gesehen haben, die an Größe, Form, Färbbarkeit und Lagerung in den Ganglienzellen, mikrochemisch und optisch übereinstimmten einerseits mit den kokkenförmigen Gebilden, andererseits mit dem in normalen Ganglienzellen älterer Tiere vorkommenden „Lipochrom“, einem Gemisch von Lipoidsubstanzen und braunem Pigment.

#### d) Kritik.

Fassen wir den gegenwärtigen Stand der ätiologischen Forschung zusammen, so haben sich zwei Veränderungen ergeben, für deren Spezifität immerhin gewichtige Gründe sprechen: 1. die N. K., die fast nur im Ammonshorn gefunden werden, und 2. die „kokkenähnlichen Gebilde“, die in allen Teilen des Gehirns vorkommen können. Was zunächst die Bedeutung der N. K. anlangt, so bestehen drei Möglichkeiten: a) sie sind Protozoen und stellen den eigentlichen Erreger dar (Negri); b) sie sind Reaktionsprodukte der erkrankten Zellen auf den eingedrungenen Erreger, der vielleicht unsichtbar, vielleicht auch mit den Innenkörperchen des N. K. identisch ist (Volpino, v. Prowazek, Guarnieri); c) sie sind nur Degenerationsprodukte der erkrankten Zellen (d'Amato und

Faggella, Bohne, Schiffmann, Lentz, Goodpasture, Benedek und Porsche, Schükri und Spatz).

Die letzte Annahme ist von vornherein wenig wahrscheinlich; denn die Spezifität der Gebilde steht fest — warum sollten dann nur bestimmte Zellen in gewissen Hirnbezirken diese höchst eigenartig geformten „Degenerationen“ aufweisen, während im übrigen das Protoplasma und der Kern der „entarteten“ Zelle sich vollkommen normal färben, während (Levaditi) die N. K. nur in den Hirnteilen vorkommen, die keine schweren histologischen Veränderungen aufweisen? Ferner sind nach Negri die ganzen Gebilde durch vorsichtige Behandlung aus der von ihnen befallenen Zelle herauslösbar, stellen also in sich geschlossene Gebilde dar. So bleibt also nur die Entscheidung zwischen den anderen beiden Auffassungen, der Negrischen und der Chlamydozoenhypothese.

Die Anforderungen, denen der Erreger genügen muß, sind bevorzugtes Vorkommen in der grauen Substanz, Seltenheit in der weißen; beschränkte Filtrierbarkeit (vgl. S. 45) durch grobe Berkefeldkerzen. Daraus ist zu entnehmen, daß der Erreger normalerweise in den Ganglienzellen leben muß, und zwar vorwiegend in denen der Hirnrinde und des Ammonshornes (vgl. S. 20); er ist aber sehr klein, nahe der Grenze der Sichtbarkeit, aber wiederum nicht sehr weit unterhalb dieser Grenze, weil er sonst auch durch feinere Kerzen filtrierbar sein müßte. Offensichtlich entspricht diesen Bedingungen das gewöhnliche Negrische Körperchen nicht, das mindestens mehrere Mikra groß ist und fast nur im Ammonshorn gefunden wird, in anderen kaum weniger virulenten Hirnteilen selten nachweisbar ist. Günstiger erscheint mit Rücksicht auf die wahrscheinliche Größenordnung des Parasiten die Chlamydozoenhypothese; solche subvisiblen Gebilde, oder auch die Innenkörperchen der N. K., könnten sehr wohl gröbere Berkefeldkerzen passieren, wenn sie erst durch mechanische Zerstörung ihrer Hülle in Freiheit gesetzt sind. Aber auch diese Hypothese kann nicht voll befriedigen; denn sie setzt voraus, daß die submikroskopischen Erreger überall im Gehirn vorkommen, sich üppig vermehren, aber nur in einigen Zellen eines gewissen Gehirnteils diese eigenartigen Reaktionsprodukte erzeugen; wieder muß man fragen, warum das nur hier erfolgen soll, nicht in anderen Hirnpartien, die doch vom Erreger nicht weniger befallen sind? So kommt man immer wieder auf die ursprüngliche Auffassung Negris als die wahrscheinlichste zurück.

Gerade die Beobachtungen von Williams und Lowden weisen den Weg, der zur Überwindung der noch bestehenden Schwierigkeiten führen kann: die zahlreichen Übergangsformen von den etwa  $20\ \mu$  großen Formen bis zu den an der Sichtbarkeitsgrenze befindlichen. Diese Variabilität der Form braucht nicht gegen die Lebewesensnatur der N. K. zu sprechen, weiß man doch aus den Untersuchungen von Mac Neal, daß unter bestimmten Umständen Rattentrypanosomen Formen bilden können, die so klein sind, daß sie Berkefeldfilter passieren!

Die Beobachtungen der verschiedenen Untersucher über die Innenstruktur der N. K. decken sich in allen wesentlichen Zügen miteinander; das ist eine tatsächliche Grundlage von größter Wichtigkeit. Was nun die Deutung der kokkenähnlichen Gebilde betrifft, so ist vorläufig die Zahl verwertbarer Mitteilungen über diesen Gegenstand noch zu gering, um volle Sicherheit über ihre Spezifität zu geben; indessen sind die von J. Koch angeführten Beweisgründe doch so schwerwiegend, ist die Form und Färbbarkeit der Gebilde so charakteristisch,

daß man sie mit großer Wahrscheinlichkeit als belebte Gebilde ansprechen darf. Damit wäre aber dann der Kreis geschlossen von der kleinsten submikroskopischen, also bestimmt filtrierbaren Form, die sehr schwer für unser Auge färberisch darzustellen ist, also meistens der Beobachtung entgehen muß, wenn sie isoliert im Gewebe liegt — über die kleinsten noch mikroskopisch gut wahrnehmbaren N. K. mit 1—2 Innenkörperchen —, zu den größten N. K. mit zahlreichen, deutlich differenzierten Innenkörperchen; den Kreis würde dann der Zerfall der großen N. K. schließen, wie ihn schon Negri und später Watson zu sehen geglaubt haben, das Freiwerden der Innenkörperchen (Sporen), die neue Ganglienzellen angreifen.

#### e) Das Vorkommen in den Speicheldrüsen.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung hat sich außer mit dem Gehirn auch besonders eingehend mit den Speicheldrüsen beschäftigt, da nächst dem Gehirn der Erreger am regelmäßigsten in ihnen angetroffen wird und daher hier verhältnismäßig günstige Aussichten auf seine Auffindung bestehen müssen. Entsprechend der in den letzten Krankheitsstadien stark vermehrten Speichelabsonderung findet man zuweilen in den Drüsen Hyperämie und fettige Infiltration. Doch sind nach Babes und Joneſcu Veränderungen der Speicheldrüsen nicht konstant, am häufigsten finden sie sich noch in der Submaxillardrüse; sie beschreiben Ödem des Zwischengewebes, Wucherung der fixen Zellen, Schwellung und Fettinfiltration der Gefäßwandzellen, Anhäufungen von Zellen (Fibroblasten, Leukocyten, Polyblasten) um die Gefäße und den Ausführungsgang; die Veränderungen sollen am Hund ausgeprägter sein als beim Menschen. Podwysſotzky sah herdförmige degenerative Veränderungen des Drüsenepithels, Knötchen, die den Babes'schen Wutknötchen ähnelten, sowie Entartungsvorgänge in den Ganglien der Submaxillardrüse. Amato beobachtete bei Virus fixe-Kaninchen in Parotis und Submaxillardrüse erhebliche Hyperämie, manchmal Blutungen, starkes Bindegewebsödem, trübe Schwellung und Vakuolisierung des Epithels.

Über das Vorkommen Negrischer Körperchen in den Drüsen besteht noch keine Einmütigkeit: Stefa nescu (im Laboratorium von Babes) sah im Drüsenepithel der Parotis Gebilde, die sie für N. K. hielt; Babes (5) hat ähnliche Befunde mehrmals sowohl im Lumen der Speicheldrüsen wie im Nebennierenmark erhoben; Jackson beschrieb in den Speicheldrüsen und Nebennieren toller Tiere „teils sichere N. K., teils schwer von ihnen unterscheidbare Formen“. Dagegen hält Amato auf Grund seiner sehr gründlichen Arbeiten die von ihm in oder neben dem Drüsenepithel gesehenen Gebilde trotz einer gewissen Ähnlichkeit mit den N. K. doch nur für Degenerationsprodukte; Manouélian (3) warnt vor der offenbar naheliegenden Gefahr der Verwechslung solcher Gebilde, die er für Kern- oder Leukocytentrümmer hält, mit N. K.; echte N. K. will er jedoch öfters in den Nervenzellen der in der Drüse gelegenen nervösen Ganglien gefunden haben; diesen Befund hält er sogar in unklaren Fällen für diagnostisch verwertbar, da die Speicheldrüse der Fäulnis länger widersteht als das Gehirn. Außerdem sah Manouélian in der Speicheldrüse feinste körnige Gebilde ganz ähnlich den Formen, die er und Viala (2) später im Gehirn fanden; sie lagen in der Drüse bald spärlich, bald in dichten Haufen meist in, zuweilen auch außerhalb der Epithelien; dieselben Formen sah er auch in den Ausführungsgängen der Drüse. Auch J. Koch und Rissling haben wie erwähnt die Anwesenheit ihrer kokken-



förmigen Gebilde in dem Gewebe und den Venen der Speicheldrüsen festgestellt. Auch diese Beobachtungen stehen vorläufig noch vereinzelt da, aber sie reihen sich zwanglos dem ganzen Bild ein, das man sich auf Grund der geschilderten mikroskopischen Forschungen von dem Erreger der Wut machen darf.

### 10. Versuche der Züchtung des Virus.

Alle älteren Versuche, den Wuterreger in gewöhnlichen aeroben oder anaeroben Nährböden zu züchten, sind fehlgeschlagen; vereinzelte Angaben über Bakterienbefunde haben der Kritik nicht standgehalten und können daher übergangen werden. Auch in der Gewebekultur sind die Bemühungen zur Züchtung des Virus bisher nicht erfolgreich gewesen: hierbei wurde das Lyssagehirn teils allein (Kraus, Keller und Clairmont), teils versetzt mit Kaninchenserum, Kammerwasser, Lumbalflüssigkeit, Ascitesflüssigkeit u. a. (Centanni) im Kollodiumsäckchen verschieden lange Zeit in der Bauchhöhle des lebenden Tieres gehalten; aber schon nach 7 Tagen Aufenthalt in der Bauchhöhle war das Virus unwirksam geworden.

Auf anderem Wege suchten außerdem Kraus, Keller und Clairmont wenigstens Anhaltspunkte für eine aktive Vermehrung (Wanderung) des Virus im Nervensystem zu gewinnen: Impften sie Kaninchen in das Vorderhirn mit Virus fixe, so war das Virus nach einigen Tagen im Rückenmark nachweisbar; der gleiche Versuch ließ sich jedoch am frisch getöteten Tier nicht wiederholen; das negative Ergebnis ist allerdings nicht beweisend, weil selbst bei vollkommen sterilem Arbeiten die Lebensbedingungen für einen Mikroorganismus im Gehirn des toten Tiers ganz andere sind als im lebenden: die gleich nach dem Tod einsetzende Autolyse spielt gerade im Gehirn eine bedeutende Rolle und muß in sehr kurzer Zeit hier völlig abnorme Verhältnisse schaffen.

Aber auch im Nervengewebe des lebenden Tieres gelang ein ähnlicher Versuch nicht: Bertarelli und Volpino (7) injizierten in ein durch 2 Unterbindungen isoliertes Stück des N. ischiadicus vom Kaninchen eine Spur Virus; wenn das Tier nach 7—9 Tagen gesund geblieben war, wurde angenommen, daß das Virus lokalisiert geblieben war; dann wurde das Nervenstück entnommen, im Mörser zerrieben und einem neuen Kaninchen eingepflegt; aber selbst unter diesen verhältnismäßig günstigen Bedingungen wurde kein Erfolg erzielt: entweder ging das erste Tier an Lyssa ein, oder das Nervenstück war avirulent geworden.

Moon versuchte die Züchtung zu erzielen, indem er mit Straßenvirus geimpfte Hunde beim ersten Krankheitszeichen tötete und Stücke ihres Ammonshorns in Hundeserum oder Ringerlösung unter Olivenöl bebrütete: während im frisch entnommenen Gewebsstück nur vereinzelte oder gar keine Negrischen Körperchen sichtbar waren, will er schon nach eintägiger Bebrütung Zunahme ihrer Zahl und Größe, nach 2—3 Tagen zahlreiche kleine, und einige N. K. von 6—9  $\mu$  Durchmesser gesehen haben; mit solchen „Kulturen“ in Ringerlösung unter Paraffin- oder Olivenöl (Bebrütung bei 38°) hat er noch bis zur 6. Kulturpassage Wut erzeugen können; dann riß der Faden ab, da die Kulturen bakteriell infiziert wurden. Wir können diese Tierversuche in keiner Weise für beweisend halten: der Nachweis, daß eine Flüssigkeit, in der virulentes Gehirn suspendiert ist, Lyssa bei Verimpfung erzeugt, und daß bei Übertragung von Material aus dieser Flüssig-

keit in neue Nährböden auch diese virulent werden, gestattet noch nicht den Schluß, daß hier eine Vermehrung des Virus stattgefunden hat; die Möglichkeit der Übertragung von kleinen Organstückchen bei der Umimpfung der Kulturen ist hier offensichtlich nicht ausgeschlossen worden; das wäre nur bei Verwendung von Berkefeld-filtriertem Material der Fall gewesen; außerdem ist die zur Erzeugung von Lyssa erforderliche Minimaldosis außerordentlich gering, sie beträgt ein bis wenige Hundertstel Milligramm. Was aber die angebliche Vermehrung der Negrischen Körperchen in diesen „Kulturen“ anlangt, so haben Steinhardt, Poor und Lambert bei analogen Versuchen auch im Gehirn normaler Tiere, das im Plasma der gleichen Tierart 4—6 Tage bei 37,5° bebrütet wurde, Gebilde gesehen, die mit N. K. große Ähnlichkeit hatten. Da Moon über keine Kontrollversuche berichtet, wird mit der Möglichkeit zu rechnen sein, daß er derartige Degenerationserscheinungen des toten Gehirnmaterials für N. K. gehalten habe.

Ähnlich sind vielleicht die Versuche von Williams zu beurteilen: Im Gehirn an Lyssa gestorbener Kaninchen, die tagelang bei 12, 24 oder 36° steril aufbewahrt wurden, glaubt Verf. gewisse Veränderungen gesehen zu haben, die bei Virus fixe darin bestanden, daß aus den kleinen ringförmigen Parasitenformen in einem Tag Verbände (Sporenverbände?) entstehen; beim Straßenvirus scheint ein Zerfall der großen Formen in kleinere Gebilde stattzufinden, die teils von einer Hülle umschlossen, teils frei liegen. — In anderen Züchtungsversuchen wurde ein kleines Stück Lyssagehirn mit einer Scheibe normalen Meerschweinergehirns auf eine Agarplatte gelegt und mit einer Schicht Agar überdeckt; nach 7 tägiger Bebrütung bei 25° wurde die Gehirnmasse verrührt und ein Teil davon mit frischem Normalgehirn überdeckt usf.; bis zur 4. Generation war das Material virulent, in der 5. war es verunreinigt und nicht mehr virulent. — Man wird auch aus diesen Versuchen weder für die Morphologie noch für die Kultur des Lyssaerregers Positives entnehmen können.

Levaditi legte Kulturen von Spinalganglien, Rückenmark und Ammonshorn toller Affen in Affenplasma nach dem Prinzip der Carrel'schen Gewebeskulturen an und konnte noch bis zur 9. Generation die Virulenz seiner Kulturen feststellen. Aber auch hier ist der Nachweis einer Vermehrung des Virus nicht mit aller Sicherheit erbracht: die Gewebstücke wurden alle 5—8 Tage in frisches Affenplasma übertragen, es waren also die gleichen Gehirnteile, die von Anfang an das Virus enthielten, in denen am Schluß des Versuches (in einem Falle noch nach 53 Tagen) die Anwesenheit des Virus nachgewiesen wurde; wenn man bedenkt, daß das Virus unter höchst ungünstigen Bedingungen (Fäulnis!) monatelang infektionstüchtig bleiben kann, so ist es nicht erstaunlich, daß es unter diesen äußerst günstigen Bedingungen, wo jede Infektion ausgeschlossen und wo durch die Plasmakultur auch die Autolyse nach Möglichkeit ausgeschaltet war, sich fast 2 Monate lang erhielt. Es ist also nicht gerechtfertigt, wie das Levaditi tut, von einer Symbiose des Virus mit der lebenden Zelle zu reden; es liegt nur eine Lebenderhaltung bei pfleglicher Behandlung vor.

Ein ähnlicher Einwand muß gegen die Versuche Imamura's erhoben werden, der „Gewebeskulturen“ frischen Gehirns oder Rückenmarks normaler Kaninchen in Kaninchenzitrattplasma mit kleinen Markstücken von Virus fixe-Kaninchen beimpfte, bei 37° bebrütete und alle 4—8 Tage umimpfte; er fand die

Virulenz noch bis zur 4. Passage erhalten, sah aber keine morphologischen Veränderungen.

Nach ganz anderer Richtung wurden die Züchtungsversuche Noguchis unternommen. Er verwendete das Verfahren, das sich ihm zur Kultur der Rekurrensspirochäte bewährt hatte: Ascitesflüssigkeit mit einem frischen Kaninchenorganstück unter Paraffinum liquidum oder im Anaerobenapparat; Bebrütung bei 37°; Abimpfung auf neue Kulturröhrchen am 7. und 12. Tag; mikroskopische Untersuchung zunächst alle 3 Tage, später in längeren Zwischenräumen. Die mikroskopische Untersuchung geschah durch Entnahme einer kleinen Menge Flüssigkeit mit steriler Capillare aus dem Grund des Röhrchens, die auf Objektträger ausgestrichen, 30—60 Minuten mit Methylalkohol fixiert und mit Giemsalösung (1 : 10) 1—2 Stunden oder über Nacht gefärbt wurde. Die Ausgangskultur wurde beimpft mit einem Stückchen Wuthirns substanz; die Sekundärkulturen wurden angelegt durch Übertragung von 0,5 ccm der Flüssigkeit am Röhrchengrund ohne Mitnahme von Organstückchen, so daß schon in der ersten Sekundärkultur eine 20fache Verdünnung des Ausgangsmaterials erfolgte. Im ganzen wurden 50 solcher Serien mit Virus fixe oder frühen Passagen von Straßenvirus angelegt.

Die Virulenzprüfung dieser Serien hatte folgendes Ergebnis: 9 Serien fielen wegen bakterieller Verunreinigung aus, 22 zeigten kein Wachstum, so daß schon die 2. oder 3. Generation avirulent war. — Von 11 Serien mit Virus fixe blieben virulent:

7 bis zur 4. Generation, im ganzen 28 Tage; Endverdünnung 1 : 160 000,
3 „ „ 5. „ „ „ 35 „ ; „ 1 : 3 200 000,
1 „ „ 7. „ „ „ 2 Monate; „ 1 : 1 280 000 000.

Von 8 Serien mit Passagevirus blieb die Virulenz erhalten

in 7 bis zur 3. bis 6. Generation,  
 „ 1 „ „ 21. Generation, 7 Monate lang.

Diese Ergebnisse sind kaum anders zu deuten, als daß es sich hier um eine Fortpflanzung gehandelt hat; dafür spricht auch der Umstand, daß bei der Virulenzprüfung mit den Virus fixe-Kulturen die subcutane Verimpfung von jeweils 0,1—0,01 ccm Kaninchen nach 6—8 Tagen tötete, während bei „Passagevirus“ die Zeiten zwischen 7 (!) und 63 Tagen schwankten.

Die mikroskopische Untersuchung ergab regelmäßig sehr zarte Granula und etwas gröbere „pleomorphe, chromatoid“ Körperchen, die verschieden groß waren, und von denen die kleinsten sich an der Grenze der Sichtbarkeit befanden. Außerdem wurden in 4 Kulturen (davon 2 aus Virus fixe) eigenartige, kernhaltige, runde oder ovale Gebilde gesehen, die unvermittelt in den Kulturen (1 mal in einer Sekundärkultur) auftraten und nach 4—5 Tagen wieder verschwanden, wobei gleichzeitig eine Zunahme der Granula zu erfolgen schien. Diese kernhaltigen Gebilde lagen teils einzeln, teils zu zweien oder mehreren und zeigten eine gewisse Ähnlichkeit mit den schizogonischen Formen des Malariaparasiten. Ihre Größe betrug 1—12  $\mu$ . Im Dunkelfeld war ein zentraler Kern und eine stark lichtbrechende Membran erkennbar. Niemals wurden ähnliche Gebilde in den Kulturen gesehen, die mit Spirochäten, Vaccine, Poliomyelitis, Hogcholera, Scharlach unter sonst gleichen Bedingungen angelegt waren.

Pfeiler und Klump wollen unter gewissen günstigen Bedingungen in Ascitesflüssigkeit vom Menschen und in geronnenem Blutplasma vom Pferd Vermehrung

des eingesäten Virus gesehen haben, doch sind ihre Versuche nicht beweisend, da sie nur mit der ersten „Kulturgeneration“ ausgeführt wurden.

Die Nachprüfungen von Levaditi waren negativ. Volpino (2), sowie Kraus und Barbará haben zwar ganz ähnliche Bilder gesehen wie Noguchi, aber sie fanden auch in unbeimpften Kulturröhrchen die gleichen Körperchen. Derselbe Einwand richtet sich gegen die Angaben von Caronia und Sindoni: diese Forscher verwendeten, ähnlich wie zu ihren bekannten Scharlach- usw. Untersuchungen, als Nährlösungen Ascites und Ascitesbouillon; als Katalysator diente entweder Kaninchenniere oder normales Kaninchengehirn; die Röhrchen wurden unter Paraffinölverschluß gehalten. Sie wurden beimpft mit Liquor, Speichel, Harn und „Nervensubstanzfiltrat“ von einem menschlichen Lyssafall, sowie mit filtriertem und unfiltriertem Virus fixe. Nach 1 Monat Bebrütung wurden die Kulturen trüb, und es bildete sich ein Belag an der Innenwand der Röhrchen, der sich nach einem weiteren Monat am Boden absetzte; in späteren Abimpfungen erfolgten Trübung und Klärung der Röhrchen wesentlich rascher. Aus den 20 Tage alten Kulturen angefertigte mikroskopische Präparate, nach Leishman oder Giemsa gefärbt, zeigten einzelne polymorphe, azurblau gefärbte, unscharf begrenzte Gebilde von verschiedener Größe, bis zu  $10\ \mu$  im Durchmesser, die manchmal feine, intensiv gefärbte Körnchen enthielten; außerdem fanden sich in den Präparaten grampositive Einzel- und Doppelkokken von  $0,15-0,2\ \mu$  Durchmesser.

„Kulturen“ der 1. bis 6. Generation wurden Kaninchen intrakraniell verimpft: 4 Tiere zeigten Mydriasis, Speichelfluß, und Paralyse, die anfangs halbseitig war oder den hinteren Körperteil oder die Extremitäten betraf, dann im Verlauf von 1–3 Tagen auf den ganzen Körper übergriff. Die Inkubation wechselte zwischen 5 und 38 Tagen, sie nahm mit der Zahl der Kulturgenerationen zu. Bei allen Kaninchen, auch bei dem einen, das gesund blieb, fanden sich in der Nervensubstanz und den daraus beimpften „Kulturen“ die beschriebenen Gebilde. Die in der Schlossmannschen Klinik von Meyer und Franzen ausgeführten Kontrolluntersuchungen zeigten auch in den unbeimpften Nährböden, sowie in den damit behandelten Kaninchen Gebilde, welche von den Caroniaschen nicht zu unterscheiden waren; damit ist auch in diesem Fall die Spezifität der mikroskopisch darstellbaren Formen höchst zweifelhaft geworden. Andererseits sind hier die im Tierversuch erzeugten Krankheitserscheinungen für Lyssa zu wenig charakteristisch; endlich fehlt hier der Nachweis ihrer Fortimpfbarkeit auf weitere Tiere. Wir neigen der Auffassung zu, daß es sich um durchaus unspezifische Symptome gehandelt hat, die mit der intrakraniellen Injektion des artfremden Eiweißes (Ascites) zusammenhängen könnten.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß bisher von den vielen Züchtungsversuchen des Lyssavirus auch nicht einer der Kritik standhält; das ist um so bedauerlicher, als die erfolgreiche Züchtung nicht nur theoretisch belangreich wäre, sondern erst die richtige Grundlage für die zweckmäßige Prophylaxe, vielleicht auch die spezifische Therapie abgeben würde. Bessere Aufschlüsse über das Wesen des Lyssaerregers verdanken wir den Untersuchungen über sein Verhalten gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen.

## 11. Das Verhalten gegenüber physikalischen Einwirkungen.

### a) Filtration.

Die ersten erfolgreichen Filtrationen sind (1903) fast gleichzeitig von Remlinger und Riffat Bey, und von di Vestea (vgl. Giglioli) ausgeführt worden; danach haben Schüder, Celli und de Blasi, Bertarelli und Volpino (8) u. a. diese Tatsache bestätigt. Remlinger fand, daß das Virus durch grobporige, rasch filtrierende Berkefeldkerzen „V“ (= viel) hindurchgeht, nicht durch Berkefeld N und W oder Chamberlandkerzen. Nach di Vestea soll man jedoch bei Verwendung genügend hohen Überdruckes Virus fixe durch alle Berkefeld- und sogar durch Chamberlandkerzen pressen können. Wie aber Bertarelli und Volpino betonen, bleibt trotz feinsten Aufbereitung des Ausgangsmaterials stets ein Teil des Virus auf der Oberfläche und in den Poren des Filters hängen und ist daraus auch durch energisches Waschen nicht entfernbar; sie schließen hieraus, daß nur ein Teil der Erreger kleiner ist als die Porengröße der benutzten Filter (etwa  $0,5 \mu$ ), und daß mithin die Negriscen Körper von diesem Gesichtspunkt aus wohl die Erreger sein könnten; doch übersehen sie hierbei die Tatsache, daß selbst nach gründlicher Verreibung nicht alle Zellen zerstört werden, und daher stets ein Teil der intracellulär gelagerten Gebilde auf dem Filter festgehalten werden muß; außerdem berücksichtigen sie nicht genügend die Wirksamkeit der Adsorption durch den Kieselgur.

Um möglichst große Ausbeuten des Virus im Filtrat zu erhalten, ist es zweckmäßig, das Material aufs feinste zu zerreiben, dann 1 Stunde mit Glasperlen mechanisch zu schütteln und durch sterile Gaze zu seihen (Neumann und Mironescu).

Als Fehlerquelle kommt bei jeder Filtration die Adsorption durch das Filtermaterial in Betracht. Sie dürfte gerade beim Lyssavirus eine hohe Rolle spielen, da Kraus, v. Eisler und Fukuhara gezeigt haben, daß der Lyssaerreger z. B. durch Kaolin, Tierkohle und Aluminiumhydroxyd, also durch saure, neutrale und basische Kolloide stark adsorbiert wird. Sie haben diese Eigenschaft sogar zur Reinigung des Virus empfohlen.

Die Angabe von Levaditi und Nicolau, daß das Lyssavirus nicht nur Porzellanfilter, sondern auch Collodiummembranen (6% Collodium Poulenc unter 10–12 mm-Hg Druck) passieren könnte, ist bisher unbestätigt geblieben. In den von ihnen kurz veröffentlichten Versuchen gelang der Nachweis des Lyssavirus im Filtrat nur in 1 von 5 Versuchen, bei Parallelversuchen mit Encephalitisvirus in 1 von 6 Versuchen, dagegen bei einem neurotrophen Vaccinestamm in 7 von 8 Versuchen. Bei der Kritik dieser Angaben ist zu bedenken, daß in weiteren entsprechenden Versuchsreihen derselben Forscher hämolytischer Amboceptor und Komplement, Diphtherie- und Tetanustoxin ganz oder fast völlig von der Filtermembran zurückgehalten wurden, und daß der Bakteriophage nur teilweise (?) hindurchging; es ist daher ersichtlich, daß diese überaus schwierigen Versuche der französischen Bakteriologen zunächst von anderer Seite bestätigt werden müssen, ehe sie beweiskräftig erscheinen können.

Die Filtrierbarkeit des Lyssavirus ist von Bertarelli (5) mit Erfolg zum Nachweis des Lyssaerregers im Speichel angewendet worden; gerade für diese Tierversuche ist das Verfahren unentbehrlich, da sehr oft im Speichel Mikroorganismen enthalten sind (z. B. Pneumokokken), die im Tierversuch störend wirken

würden. Auf diese Weise ist ihm auch einmal der überaus selten gelungene Nachweis des Lyssaerregers im Speichel bei menschlicher Wut möglich gewesen.

Zweifellos wird bei jeder Filtration nur ein Teil der Wuterreger ins Filtrat gelangen. So erklärt sich wohl am ehesten die von di Vestea gemachte Beobachtung, daß das Virus im Filtrat eine weit geringere Widerstandsfähigkeit gegen Hitze, Glycerin u. a. aufweist, als das Virus in der Hirnemulsion oder im unzerkleinerten Gehirn. Nach Kraus (10) ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die größere Labilität des filtrierte Virus mit der Beseitigung schützender Kolloide durch die Filtration zusammenhängen könnte.

#### b) Diffusionsversuche.

Daß das Virus aus tollwütigem Gehirn und Speicheldrüsen in die umgebende Flüssigkeit gelangen kann, scheint aus den Versuchen von Bujwid und Nitsch (2) hervorzugehen, wonach der beim Tod bestehende große Virulenzunterschied zwischen grauer und weißer Gehirnsubstanz (vgl. S. 20) schon nach 12 Stunden verwischt ist; die Versuche gehen anscheinend besonders gut bei herabgesetztem Sauerstoffpartialdruck; außerdem soll das Virus nach Nitsch (2) aus dem Gehirn in Wasser oder physiologische NaCl-Lösung übergehen können. Nach Remlinger (24) geht das Virus aus einem infizierten Gehirn auch in ein damit in Berührung gebrachtes normales Gehirn über, selbst wenn dieses von einem gegen Wut refraktären Tier stammt, ja sogar in Gelatine; Remlinger will auf Grund dieser Beobachtungen dem Wutvirus eine Mittelstellung zwischen den geformten Mikroorganismen und den Fermenten einräumen — eine Auffassung, für die u. E. die erforderlichen Grundlagen kaum vorliegen: ganz abgesehen davon, daß sie mit den oben erwähnten Versuchen Levaditis mit der Gewebekultur, sowie mit Versuchen von Imamura und Keisaburo über die Aufbewahrung von Lyssagehirn in verschiedenen Flüssigkeiten im Widerspruch stehen, scheint für eine so weitgehende Annahme gar kein Grund vorzuliegen. Es ist viel wahrscheinlicher, daß die beobachteten Erscheinungen mit Diffusion nichts zu tun haben; vielmehr erklären sie sich ungezwungen durch die postmortale Autolyse der befallenen Zellen und das dadurch bedingte Freiwerden der Erreger, die durch Flüssigkeitsströmungen verschleppt werden. In einer jüngeren Arbeit gibt Remlinger (34) zu, daß die beobachteten Tatsachen sich auch so erklären ließen, daß das hygroskopische Glycerin einen Säftestrom aus dem eingelegten Gehirn heraus tätigen und dadurch eine mechanische Ausspülung von Wuterregern in die umgebende Flüssigkeit bedingen könnte. Für die Möglichkeit postmortaler Diffusionsfähigkeit des Lyssavirus spricht nach Colella die Tatsache, daß das Kammerwasser subdural infizierter Virus fixe-Kaninchen vor und kurz nach dem Tode noch virusfrei, aber 24 Stunden nach dem Tode virushaltig ist.

Unter Verwendung der „Diffusion“ und Filtration haben Poor und Steinhart versucht, das Virus gewebefrei zu gewinnen und anzureichern; diese beachtlichen Versuche können berufen sein, für die Schutzimpfung wesentliche Bedeutung zu gewinnen: Sie gingen einmal unter Benutzung der Glycerinresistenz des Virus so vor, daß Submaxillardrüsen toller Hunde aseptisch entnommen, von Fascie befreit, in steriles Glycerin gelegt und 6–12 Tage im Eisschrank gehalten wurden; das nunmehr virushaltige Glycerin wurde durch Dialyse im

Collodiumsack gegen NaCl- oder Ringerlösung oder destilliertes Wasser behandelt, wobei das Glycerin aus dem Sack herausdialysierte und durch Wasser ersetzt wurde; dies wurde dann zum großen Teil durch Filtration beseitigt; das Ergebnis war ein eingedickter, virusreicher Extrakt. Die zweite Methode bestand darin, die zerschnittenen Drüsen in Wasser aufzunehmen und im fast absoluten Vakuum 1 Stunde lang abzusaugen; dann wurden die Drüsenstücke in eine Fleischpresse gebracht, die abgepreßte Flüssigkeit wurde zentrifugiert; die abgesaugte Flüssigkeit wurde mit der Oberschicht der zentrifugierten vereinigt und das Gemisch durch Berkefeldkerze filtriert. In solchen Filtraten entstanden bei Zusatz von Lyssa-Immunsrum Zusammenballungen der im Dunkelfeld sichtbaren Körnchen; in Filtraten normaler Gehirne fehlte dagegen diese Erscheinung. Das Verfahren scheint noch keineswegs für Zwecke der Praxis reif, stellt aber einen Weg dar, auf dem man der Frage der Virusanreicherung näher kommen könnte. Eine Schwierigkeit besteht noch darin, daß das Virus nach Cumming (1) durch Dialyse stark geschädigt wird: eine 1proz. Aufschwemmung von Virus fixe in physiologischer NaCl-Lösung wurde zur Entfernung der groben Gewebsbestandteile 24 Stunden im Kühlraum absitzen gelassen, durch Schleicher & Schüll-Filter Nr. 595 filtriert und dann 24 Stunden in feinen Collodiumsäckchen gegen fließendes Wasser dialysiert; die Aufschwemmung wirkte vor der Dialyse bei intrakranieller Verimpfung von 0,5 ccm in 7—8 Tagen sicher tödlich, nach der Dialyse war sie avirulent. Das antigene Vermögen des Virus soll hierbei jedoch erhalten bleiben, und ein so hergestelltes Präparat wird nach Cumming in ausgedehntem Maße in den Vereinigten Staaten zur Schutzimpfung verwandt.

Die Diffusion des Virus wird von Kraus und Michalka zur Diagnose der Lyssa verwendet: das unzerkleinerte Gehirn wird auf einige Tage in Glycerin gelegt; das Glycerin gewinnt dadurch die Fähigkeit, mit rabizidem Serum Komplementbindung zu zeigen, vgl. S. 90.

### c) Zentrifugierung.

Nach Remlinger (3) werden 1—2proz. Aufschwemmungen von virulentem Gehirn durch Zentrifugierung (1100 Touren in 1 Minute) nach 45 Minuten meistens, nach 1 Stunde regelmäßig in den oberen Flüssigkeitsschichten virusfrei. Auch Barratt gelang es bei hinreichend starker Zentrifugierung das Virus mehr oder weniger vollständig auszuschleudern. Er gibt allerdings keine Tourenzahl an, sondern die Zentrifugalkraft, die er nach folgender Formel bestimmt:

$$\text{Zentrifugalkraft } Z = \frac{r}{g} \cdot \left( \frac{2\pi R}{60} \right)^2,$$

wobei mit  $r$  der Radius der Zentrifuge, mit  $g$  die Schwerkraftskonstante und mit  $R$  die Umdrehungszahl in der Minute bezeichnet und die Zentrifugalkraft in Schwerkrafteinheiten gemessen wurde. Es ergab sich:

Zentrifugalkraft	Umdrehungszahl (berechnet für $r = 12,5$ cm)	Zeit, nach welcher die über- stehende Flüssigkeit noch virulent war	Zeit, nach welcher die über- stehende Flüssigkeit nicht mehr virulent war
200	1200	5 Std.	25 Std.
400	2400	—	5 Std.
2050	12300	110 Min.	—

Die Zahlen im Stab 2 der Tabelle sind für die in Deutschland gebräuchlichen Zentrifugen errechnet, deren Halbmesser 12,5 cm beträgt.

Nach 5 Stunden Zentrifugierung bei der mittleren Umdrehungszahl von 2400 war die überstehende Flüssigkeit fast klar, sie opalescierte leicht grauweißlich und war im durchfallenden Licht schwach bräunlich gefärbt; im Mikroskop sah man rundliche Teilchen von 2—0,2  $\mu$  Durchmesser, zuweilen in Haufen liegend; einige dieser Gebilde waren noch nach 25 Stunden Zentrifugierung sichtbar. Daß sie mit dem Lyssaerreger in keiner Beziehung standen, ergab ihr Vorkommen in ähnlich behandelten Aufschwemmungen von normalem Gehirn.

Die bisher gefundenen Ergebnisse stimmen mit den mikroskopisch erhaltenen gut überein: die größeren und kleineren Negrischen Körperchen und die kokkenförmigen Gebilde würden eine Skala von Lebewesen verschiedener Größe ergeben, deren kleinste (und zugleich zahlreichste) Formen schwer aus dem Verband der von ihnen besiedelten Ganglienzellen entfernt werden könnten; wäre das aber einmal geglückt, so müßten sie durch bakteriendichte Filter passieren, schwer auszentrifugierbar sein und in der Emulsion ein optisch leeres Bild ergeben. Remlinger schätzt nach den Filtrationsversuchen den Durchmesser der kleinsten Formen als annähernd gleich demjenigen der Peripneumonie- und Schafpockenerreger, d. h. auf 0,1—0,12  $\mu$ .

#### d) Physikalische Schädigungen des Virus.

Gegen die verschiedenen physikalischen und chemischen Schädigungen ist der Lyssaparasit ziemlich gut geschützt, was sich offenbar durch seine intracelluläre Lagerung erklärt. Die Einwirkung des Lichtes ist früher überschätzt worden: nach W a u s c h k u h n kann man eine 50 proz. Virus fixe-Aufschwemmung in physiologischer NaCl-Lösung im Reagensglas 2 Stunden lang dem direkten Sonnenlicht oder den Strahlen der 25 cm entfernten 4 Amp.-Mikrobogenlampe aussetzen, ohne sie zu schädigen. Celli konnte erst bei 14stündiger Sonnenbestrahlung, wobei die Temperatur 35° nicht überstieg, das Virus unwirksam machen. Praktisch kommt eine Wirkung des Lichtes schon deshalb nicht in Betracht, da in das Innere von nur wenige Millimeter dicken Gehirnmassen optisch wirksame Strahlen nicht eindringen können.

Röntgenstrahlen rufen nach Frantzius eine geringfügige Virusabschwächung hervor, doch war das von ihm verwendete Virus schon vor der Bestrahlung sehr schwach, denn die Krankheitsdauer der damit geimpften Kaninchen war abnorm lang. Högyes hatte durchweg negative Ergebnisse mit Röntgenstrahlen.

Über die Wirkung der radioaktiven Stoffe sind die Meinungen geteilt. Die ersten Angaben von Tizzoni und Bongiovanni klangen sehr günstig: 1 proz. Virus fixe-Aufschwemmung in NaCl-Lösung würde durch 2 Stunden Bestrahlung mit 10 000 R.E. avirulent; wirksam sollten hierbei die  $\beta$ -Strahlen sein. Tizzoni und Bongiovanni wollen auch Kaninchen, die mit fixem oder Straßenvirus infiziert waren, durch energische Radiumbestrahlung gerettet haben; Voraussetzung des Erfolges war, daß die Behandlung im 2. Drittel der Inkubationszeit unternommen wurde. Auch Shirnoff im Laboratorium Londons gelang — allerdings unter recht extremen Bedingungen — die Zerstörung des Virus im Reagensglas wie im Tierkörper. — Indessen mußten die Versuche von Rehns und Danysz vor übertriebenem Optimismus warnen; Rehns konnte



das Virus in dünner Emulsion bei langer Einwirkungsdauer nur durch Radiumemanation, nicht durch Radiumstrahlen zerstören; ferner gelang es Danysz nicht, infizierte Tiere zu retten, während er wiederholt erhebliche Strahlenschädigung der Tiere beobachtete. Auch die Nachprüfungen von Novi und Calabrese verliefen negativ. Dagegen gaben in jüngster Zeit Bruynoghe und Le Fèvre de Arrie an, eine 1proz. Virus fixe Aufschwemmung in physiologischer NaCl-Lösung durch 48stündige Behandlung mit 5 Millecurie zerstört zu haben.

Mechanische Einwirkungen mäßigen Grades schädigen das Virus nicht; es verträgt einen Druck von 7—8 Atm. 60 Stunden lang (Celli), und sogar die Auspressung in der Buchnerschen Presse bei 200 Atm. (Heller). Der Einfluß tiefgehender mechanischer Zertrümmerung des Lyssagehirns auf die Virulenz wurde von Barratt nach dem Verfahren von Allan Macfadyen und Rowland untersucht: 11 Stunden langes Zermahlen mit sterilem Sand unter Kühlung mit flüssiger CO<sub>2</sub> hob die Virulenz nicht auf; wurde jedoch das Gehirn ohne Sandzusatz in flüssiger Luft gefroren und in diesem Zustand zermahlen, so erwies sich die Virulenz nach einer 5 Minuten langen Behandlung erhalten, nach 30 Minuten abgeschwächt, nach 3 Stunden aufgehoben; daß diese tiefen Temperaturen an sich für das Virus harmlos waren, ergaben Kontrolluntersuchungen (s. nächster Absatz). Ähnliche Ergebnisse hatte Heller, der aber ein solches abgetötetes Virus noch als giftig befand.

Gegenüber thermischen Einwirkungen verhält sich das Lyssavirus ähnlich wie die meisten nicht sporenbildenden Mikroorganismen. Nach Macfadyen (vgl. Barratt) hält es sich in flüssiger Luft mindestens 3 Monate unverändert, nach Frothingham bleibt es bei —3° 22 Monate lang wirksam.

Unter Abschluß von Licht und Luft hält sich das Virus

	bei	23°	28—33 Tage	(Högyes),
	„	24—35°	20—22 „	(Högyes),
	„	35—48°	24 Stunden	[Helmann (2)].
Es wird zerstört	„	45°	in 24 „	(Högyes),
„ „ „	„	50°	„ 1 „	(Högyes),
„ „ „	„	52—58°	„ 1/2 „	(Högyes),
„ „ „	„	60°	„ 5 Minuten	[Cumming (1)].
„ „ „	„	100°	„ 2 „	[Cumming (1)].

Die Untersuchungen von Cumming wurden mit einer sehr dünnen Aufschwemmung gemacht (1% in physiologischer NaCl-Lösung, sedimentiert und durch Papier filtriert). Über die Konzentration der von Högyes verwendeten Aufschwemmungen fehlen nähere Angaben. Es ist möglich, daß konzentriertere Aufschwemmungen etwas stärkere Resistenz ergeben würden, aber im wesentlichen werden die Abtötungszahlen in der angegebenen Größenordnung liegen.

Praktisch wichtig ist die Feststellung von Konrádi (4), daß in trockenem, schwarzem, lehmigem Boden die Virulenz erhalten bleibt:

an der Erdoberfläche zwischen	+	2°	und	+	16°	3 Monate
„ „ „	„	+	17°	„	+	25° 67 Tage,
„ „ „	„	—	17°	„	+	7° 78 Tage,
„ „ „	„	0°	„	+	8°	2 Monate,
in 1 m Tiefe mindestens						5 Wochen.

Von besonderer Bedeutung ist das Verhalten des Virus gegenüber der Austrocknung, da dies die Grundlage der Pasteurschen Schutzimpfung darstellt.

Pasteur trocknete das Mark von Virus fixe-Kaninchen in geräumigen, mit Watte verstopften Flaschen über Ätzkalistangen im Dunkeln bei 20° und fand die Virulenz nach 10—15 Tagen erloschen. Remlinger fand das Virus fixe bereits nach 5 Tagen stets, nach 4 Tagen schon in etwa der Hälfte der Fälle avirulent, nach 3 tägiger Trocknung stets virulent. Ähnliche Erfahrungen hat der eine von uns mit dem Breslauer Virus fixe-Stamm gemacht. Remlinger fand weiterhin einen Straßenvirusstamm resistent gegen 5 und 6, ausnahmsweise auch gegen 7 tagelange Austrocknung. Ob seine Vermutung zutrifft, daß die Resistenz des Virus fixe gegen Trocknen mit der zunehmenden Zahl von Passagen abnimmt, scheint uns noch nicht sicher bewiesen. Hierbei spielen neben der Austrocknung sowie der Temperatur auch die Feuchtigkeit und der Sauerstoff der Luft eine wesentliche Rolle, wie Bruschetti und vor allem Viala zeigten: danach hielt sich die Virulenz des Marks

	bei -4 bis 14°	23°	35°
unter Watteverschluß über KOH. . . . .	18 Tage	8 Tage	2 Tage
unter Watteverschluß in feuchter Kammer . . . . .	—	10 Tage	—
im Vakuum . . . . .	über 5 Monate	28—33 Tage	20—22 Tage
in Wasserstoffatmosphäre . . . . .	—	über 38 Tage	—
in CO <sub>2</sub> -Atmosphäre . . . . .	über 5 Monate	36 Tage	19—23 Tage

Bei kürzerer Trocknung war die Virulenz nicht aufgehoben, aber die Tiere gingen erst nach längerer Inkubation ein; da aber die mit ihrem Gehirn geimpften Passagetiere in der üblichen Zeit an Lyssa erkrankten und starben, nahm Pasteur an, daß unter dem Einfluß der Trocknung nicht eine Abschwächung des Virus stattfindet, sondern daß von Tag zu Tag mehr und mehr Erreger zugrunde gehen, in dem Maße, wie die Trocknung allmählich in immer tiefere Schichten des Rückenmarks eindringt. Trocknet man statt nach dem Pasteurschen Verfahren das Mark nicht bei 20°, sondern bei 35—40°, so wird es schon in 1 Tag avirulent (Helman).

Die schädigende Wirkung des Trocknens wird jedoch nur beobachtet, wenn sie langsam erfolgt; wenn aber die Trocknung rasch und schonend genug geschieht, so kann das Verfahren geradezu zur Konservierung des Lyssaerregers dienen. Miessner, Kliem und Kapfberger trockneten das zerriebene Material in 1/2 cm hoher Schicht im Faust-Heimschen Apparat bei 30°; Dauer der Behandlung 24 Stunden; Ergebnis: ein Präparat, das sich mehrere Wochen virulent hielt; doch wurde das Ergebnis von David nicht bestätigt. — Vansteenberghe zermahlt Gehirn und Rückenmark fein, streicht den Brei in dünner Schicht auf Glasplatten aus und trocknet unter Lichtabschluß im Vakuum-exsiccator über Schwefelsäure: er erhält so ein Präparat, das mindestens 9 Monate wirksam bleibt. — Auch wenn man das Virus fixe mit nur wenig physiologischer NaCl-Lösung zerreibt und im Vakuum über Schwefelsäure aufhebt, soll es, bei 17° aufbewahrt, noch nach 5 Monaten eine gewisse Wirksamkeit behalten, bei 22° geht die Virulenz rascher zurück (Nassy und Winkel). — Noch günstiger scheinen die Ergebnisse zu werden, wenn man die ganze Behandlung bei Tiefkühlung ausführt: Harris (1, 2) zerreibt Gehirn und Rückenmark eines Virus fixe-Kaninchens im Porzellanmörser, pulverisiert es im CO<sub>2</sub>-Schnee bei -15°, trocknet, ohne es wieder auftauen zu lassen, bei dieser Temperatur

im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure und hebt es in zugeschmolzenen, evakuierten Röhrchen auf; die wirksame Dosis eines solchen Virus fixe-Präparats betrug zu Beginn 0,02 mg, nach 3 Monaten 0,05 mg; nach 200 Tagen war es noch ebenso wirksam wie ein nach Pasteurscher Methode 2 Tage lang getrocknetes, nach 500 Tagen wie ein nach Pasteur 3 Tage getrocknetes Mark.

Die Wirkung dieser Verfahren dürfte wohl nicht unwesentlich mit der Beseitigung des Sauerstoffs zusammenhängen, dessen schädigender Einfluß auf alle zu konservierenden biologischen Präparate nicht hoch genug bewertet werden kann. Schon Högyes fand, daß eine virulente Gehirnaufschwemmung, durch die man einen Luftstrom hindurchsaugt, rasch unwirksam wird. Auf der anderen Seite sah Viala, daß das Gehirn 5 Monate lang virulent bleibt, wenn es bei  $-4^{\circ}$  bis  $+4^{\circ}$  im Vakuum aufgehoben wird. Die Bedeutung aller dieser Konservierungsverfahren liegt in ihrer Verwendbarkeit für die Schutzimpfung.

#### e) Chemische Einwirkungen auf das Virus.

Aus der großen Zahl von Arbeiten über Desinfektionsmittel bei Lyssa sollen hier nur die wichtigsten Ergebnisse in nachstehender Tabelle zusammengefaßt werden. Die von den verschiedenen Forschern angewendete Methodik ist leider recht ungleich, so daß ein Vergleich der verschiedenen Ergebnisse miteinander nur mit Vorsicht zulässig ist. Die letzte Arbeit über diese Frage, von Wauschkuhn (aus dem Breslauer Institut), wurde nach folgendem Verfahren ausgeführt: Von Virus fixe- oder Straßenwut-kranken Kaninchen wurde das Gehirn steril herausgenommen und im Mörser aufs feinste zerrieben (Dauer des Reibens 15 Minuten), bis eine zähe Paste entstand; der zu prüfenden Desinfektionsmittelverdünnung wurden gleiche Teile dieser Paste hinzugesetzt, gründlich vermischt und bei Zimmertemperatur im Dunkeln aufbewahrt; nach bestimmten Zeiten wurde Material entnommen, das Desinfektionsmittel nach Möglichkeit neutralisiert und vom Gemisch einem Kaninchen 0,1 ccm subdural, 2 weiteren Kaninchen je 2 ccm intramuskulär verimpft.

Desinfektionsmittel	Konzentration i. Virusgemisch	Virus zerstört nach	Bemerkungen	Autoren
Sublimat . . . . .	0,5‰	2—3 Std.		Babes (5), Wauschkuhn
Kupfersulfat . . . . .	10%	5 Min.		de Blasi und Travali (2)
Kaliumpermanganat	2%	1 Std.		Wauschkuhn
Schweflige Säure . . . . .	2%	?		Bókai und Szilagy (zit. Högyes)
Salzsäure . . . . .	1%	.	Abschwächung nach 1 Stde.	Wauschkuhn
Chlorwasser . . . . .	2,5%	1)		Bókai und Szilagy
<b>Formaldehyd</b> . . . . .	1%	<b>5 Min.</b>		Wauschkuhn
	0,08%	2 Std.		Cumming (1)
Alkohol . . . . .	60%	5 Min.		Wauschkuhn
	70%	24 Std. (!)		Celli
Phenol . . . . .	5%	50 Min.		de Blasi und Travali
	0,5%	2—3 Std.		Babes (5)
Kresolseifenlösung . . . . .	2,5%	15 Min.		Wauschkuhn
Eucalyptusöl . . . . .	25%	1)		Bókai und Szilagy
Yatren . . . . .	1%	48 St. b. 37°		David

1) Abtötung erzielt, aber Zeit nicht bekannt.

Für praktische Zwecke sei an dieser Stelle nur betont, daß Sublimat und Phenol keineswegs die Wirkung haben, die man vielleicht nach ihrer Verwendbarkeit bei anderen Infektionskrankheiten erwartet hätte; gut brauchbar sind Kresolseifenlösung und vor allem Formaldehyd; aber auch hier wird man sich natürlich hüten müssen, übertriebene Hoffnungen auf das Durchdringungsvermögen solcher Desinfektionslösungen in das Innere des virulenten Gehirns oder Rückenmarks zu hegen, und wird sich erinnern müssen, daß die oben beschriebenen Ergebnisse nur an feinen Aufschwemmungen gewonnen wurden.

Theoretisch interessant ist es, daß nach Cumming, der aber nur mit 1 proz. abgesetzten und filtrierten Virus fixe-Aufschwemmungen arbeitete, auch Acetaldehyd und Benzaldehyd das Virus ähnlich stark schädigen wie Formaldehyd.

Legt man unzerkleinerte Kaninchengehirne in Äther ein, so geht die Virulenz in den oberflächlichen Schichten in 60 Stunden, in der Tiefe in 120 Stunden verloren [Remlinger (23)].

Viele der gebräuchlichen Desinfektionsmittel sind von ganz geringfügiger Wirkung, so Wasserstoffsuperoxyd, Chinol, Lysoform, Jodtinktur, Lugolsche Lösung.

Die meisten Fette und Lipide sind nicht lyssicid, wohl aber in geringem Maße Lanolin, Vaseline, Olivenöl [Fermi (19)], während wieder Remlinger (37, 38) Olivenöl und Campheröl als konservierend bezeichnet.

Von Fermenten scheint Speichel unwirksam zu sein, während der künstliche wie der natürliche Magensaft das Virus rasch zerstören [Wyrsikowski (zit. Babes und Talasescu), Centanni, Babes und Talasescu]; nach den letztgenannten Forschern wird 1 g virulentes Mark durch 10 ccm Magensaft bei 20° in 4½ Stunden abgetötet; leider fehlen zu diesen Versuchen Kontrollen über die Wirkung der entsprechenden Salzsäurekonzentration auf den verwendeten Virusstamm. — Nach Centanni findet als erste Wirkung der Magensaftbehandlung eine Abschwächung der Virulenz statt, die auch in den folgenden Passagen unverändert bleibt und sich durch eigenartige Verlängerung der Inkubationszeit verrät. Centanni hat gemeinsam mit Tizzoni ein solches Präparat für die Schutzimpfung empfohlen.

Die Lyssicidie des Papains [Marie (7)] und des Milchsaftes von *Ficus carica* hängt nach Fermi (15) von unbekanntem, zufälligen Beimengungen dieser Stoffe ab, da auch gekochte, also ihrer Fermentwirkung beraubte Lösungen lyssicid sind.

Marie (12) fand, daß Emulsionen von Virus fixe durch Zusatz von Kultur oder Kulturfiltraten von *Bac. subtilis* nach mehrstündigem Stehen bei 38° für Kaninchen bei intracerebralen Injektionen unwirksam geworden waren. Das Subtilisfiltrat verliert jedoch diese virusschädigende Wirkung durch Erhitzung auf 100°.

Die von Frantzius, Lesieur gefundene abtötende Wirkung der Galle auf das Virus wird nach v. Eisler durch die gallensauren Salze bedingt, die übrigen Gallenbestandteile sind wirkungslos; daher ist die Lyssicidie der Galle nur als eine antiseptische im engeren Sinne zu deuten [Vallée, Marx (1)].

Die erhebliche Widerstandsfähigkeit gegen die meisten physikalischen und chemischen Schädigungen zeigt sich auch im Verhalten des Lyssaerregers gegenüber der Fäulnis: Nach 1 Monat langer Fäulnis ist es wiederholt noch lebend befunden worden; als extrem sei der Fall von Mazzei erwähnt, wo die Virulenz in faulem Material noch am 69. Tage nach dem Tod nachweisbar war. Auch unter Wasser kann der Erreger nach Babes monatelang infektiös bleiben. Bei Verimpfung verfaulten Materials sieht man die Tiere manchmal nach abnorm langen Inkubationszeiten erkranken, doch gleicht sich dies bei den folgenden Passagen wieder aus; es scheint also nur eine Verringerung der Zahl in-

fektionsfähiger Mikroorganismen erfolgt zu sein, nicht eine wahre Virulenzabnahme [Konrádi (4)].

Von sehr großer praktischer Bedeutung ist die von Roux entdeckte konservierende Wirkung des Glycerins auf das Lyssavirus. Roux empfahl reines Glycerin von 30° Bé (= 1,26 spez. Gew., Glycerin der Pharm. Austr.). Der Vorzug dieses ausgezeichneten Mittels liegt darin, daß es etwaige Begleitbakterien tötet oder doch in der Entwicklung hemmt, während der Lyssaerreger mindestens einige Wochen lang ungeschädigt bleiben soll. Nach Rodet und Galavielle findet in den ersten Wochen der Aufbewahrung bei Laboratoriumstemperatur eine leichte Abschwächung statt, dann soll die Virulenz monatelang annähernd konstant bleiben und nach etwa 10 Monaten unvermittelt absinken; aber auch ein solch avirulent gewordenen Material soll zur Schutzimpfung noch verwendbar sein. Remlinger (33, 34) fand Virus fixe gegen Glycerin empfindlicher als Straßenvirus; wenn ganze Gehirne von Virus fixe-Kaninchen in Glycerin gelegt werden, soll nach ihm die Gegend der Vierhügel 220–240 Tage virulent bleiben; viel rascher geht das Virus in der Hirnrinde zugrunde, in welche das Glycerin rascher eindringt; auch die virusärmere weiße Substanz wird im Glycerin rascher avirulent. Würfel aus dem Gehirn von der Größe einer Kichererbse (5–14 mm Durchmesser), die gleich viel graue und weiße Substanz enthalten, bleiben im Glycerin 40 Tage, gleich große Stücke vom Rückenmark 25 Tage virulent. Dann aber soll die Abschwächung ziemlich unvermittelt eintreten. Ein über Ätzkali 2–3 Tage lang getrocknetes Virus fixe-Mark bleibt nach ihm in Glycerin nur 7 Tage, ein ebenso behandeltes Straßenvirus 21–30 Tage virulent; wird das Rückenmark frisch in Glycerin eingelegt, so sind die entsprechenden Zeiten 25 und 30 Tage. Auch nach Remlinger soll noch ein in Glycerin bis zur Avirulenz aufbewahrtes Virus fixe zur Schutzimpfung brauchbar sein. Nach Rochaix liegt das Optimum der konservierenden Wirkung des Glycerins bei 50% (das würde einem spez. Gew. von 1,13 entsprechen). — Wir erwähnen noch die folgenden Angaben von David: In unzerkleinertem Gehirn und Rückenmark von Virus fixe-Kaninchen unter reinem Glycerin bleibt die Virulenz 1 Monat lang konstant, dann sinkt sie und erlischt in 2 Monaten. Virus fixe-Stämme von höherer Virulenz (kürzerer Inkubation), z. B. das Virus von Nisch, zeigten sogar nach 3½ Monaten nur geringe Abschwächung. 5proz. Aufschwemmungen des Rückenmarks in einem Gemisch von 2 Teilen Glycerin und 1 Teil physiologischer NaCl-Lösung hielten sich 2–4 Wochen virulent.

Die Glycerinkonservierung wird durch niedrige Temperatur begünstigt: Nach Nassy und Winkel wird eine Glycerinverreibung von Virus fixe in zugeschmolzenen Ampullen bei 22° und bei 37° rasch unwirksam, während sie im Eisschrank noch nach 3 Monaten virulent ist, danach aber auch avirulent wird; dagegen ist getrocknetes Material mindestens 5 Monate bei Zimmertemperatur haltbar. Puntoni fand die Virulenz des bei 0° in Glycerin aufgehobenen Marks mindestens 1 Jahr erhalten, es soll sogar hierbei eine Verkürzung der Inkubation (?) erfolgen. Selbstverständlich ist größtmögliche Reinheit des Glycerins zu verlangen, vor allem müssen die Präparate neutral sein.

Von anderen an Stelle des Glycerins empfohlenen Konservierungsmitteln hat keins ein so günstiges Verhältnis der Bactericidie zur Lyssicidie. Imamura und Keisaburo brachten frische Gehirn- oder Rückenmarkstücke in verschiedene Flüssigkeiten: Citratplasma vom

Kaninchen, Serum von Kaninchen und Pferden mit und ohne Cholesterin, Lecithin oder Gehirnextrakt, Ascitesflüssigkeit, Bouillon, Ringer-, physiologische NaCl-Lösung, destilliertes Wasser und Glycerin, überschichteten mit Paraffinöl und bewahrten die Proben bei 37° auf; hierbei hielt sich die Glycerinprobe am schlechtesten, die Kaninchenplasmaprobe am besten; wahrscheinlich wären die Verhältnisse auch bei niedrigeren Aufbewahrungstemperaturen ähnlich gewesen.

Plantureux empfiehlt Formolserum nach Legroux (600 ccm Pferde- oder Rinder- serum + 1 ccm Formol, gut durchgeschüttelt, mit 1200 ccm destilliertem Wasser versetzt, bei 112—115° autoklaviert); das Virus soll hierin 1 Monat lang lebend bleiben. Indessen hat dies Verfahren nach Remlinger und Bailly den Nachteil, daß das Mark hierin zerfließt, und daß zufällig hineingelungene Bakterien darin wachsen. — Diese Nachteile wiederum sucht Plantureux zu vermeiden durch Zusatz von 20% Glycerin zum Formolserum oder durch Verwendung von „Phenolserum“ (200 ccm Serum + 400 ccm physiologische NaCl-Lösung + 1 ccm Phenol). Das Virus soll sich nach ihm unverändert halten

in reinem Glycerin . . . . .	12 Tage,
„ Formol-Glycerinserum . . . . .	rund 2 Monate,
„ Phenolserum . . . . .	„ 2 „ ;

leider fehlt die Mitteilung über die Aufbewahrungstemperatur.

In Phenolglycerin (0,5 proz.), 1 Teil Mark : 10 Teilen der Lösung, bleibt im Eisschrank die Virulenz nach Imamura und Shinchoku gut erhalten. Der Vorteil des Phenolzusatzes zum Glycerin ist uns nicht ersichtlich.

Das von Botafogo Gonsalvez (1) zur Konservierung empfohlene Olivenöl ist ebenso wie 20 proz. Campheröl nach Remlinger (37, 38) nicht bactericid und daher als Konservierungsflüssigkeit ungeeignet. In späteren Versuchen hat Gonsalvez (2) festgestellt, daß in Olivenöl mit einem Zusatz von 0,5% Phenol das Virus bei 3 monatiger Aufbewahrung im Eisschrank nicht abgeschwächt wird, während in 2 proz. Phenol-Olivenöl die Virulenz deutlich zurückgeht. Wir können uns jedoch nicht davon überzeugen, daß die Verwendung des Öls unter irgendetwelchen Bedingungen eine Verbesserung darstellt.

Nach dem heutigen Stand der Erfahrungen geschieht die Dauerkonservierung am besten durch Aufbewahren des unzerkleinerten Gehirns in reinem, neutralem Glycerin vom spez. Gew. 1,26 im Eisschrank; für die Tropen und überhaupt zur Erhaltung über längere Zeiten ist das Harrissche Trockenverfahren vorzuziehen.

Ob es sich bei der von Phisalix (4) beschriebenen zerstörenden Wirkung des normalen Igelseums auf das Lyssavirus um natürliche lyssizide Antikörper handelt, ist zweifelhaft, da dies Tier unter natürlichen Bedingungen an Wut erkranken kann; vielleicht liegt auch hier eine echte Desinfektionswirkung vor. Da aber die Verfasserin (2, 3) ähnliche Verhältnisse für die Sera von Ottern, Nattern und Aalen gefunden hat, die gegen Lyssa immun sind, läge es wohl näher, bei allen diesen Tieren an natürliche Antikörper des Blutes zu denken.

## 12. Wutgifte.

Der Versuch, die schweren entzündlichen und Zerfallerscheinungen am Zentralnervensystem durch eine giftige Substanz, ein spezifisch vom Lyssaerreger gebildetes Toxin zu erklären, liegt sehr nahe. Besonders Babes hat diese Frage eingehend untersucht; er will insbesondere die im Gefolge der Schutzimpfung gelegentlich beobachteten Lähmungen hierauf zurückführen. Wie schon erwähnt, sucht ferner Marx den Unterschied zwischen Virus fixe und Straßenvirus damit zu erklären, daß jenes die Fähigkeit zu intensiverer Giftbildung erworben habe. So sehr diese Auffassungen zunächst einzuleuchten scheinen, so muß doch festgestellt werden, daß ein exakter Beweis für das Vorhandensein spezifischer Wut-

gifte nicht erbracht worden ist. Die Schwierigkeiten des Nachweises liegen in folgenden Momenten:

1. Da das Wutvirus sicher durch Berkefeld-V-Filter und nach Ansicht einiger Forscher auch durch feinere Filter hindurchgeht, scheint selbst das von Babes angewandte Verfahren des Toxinnachweises im Filtrat bei Verwendung hoher Drucke keine sichere Trennung von Mikroben und ihren Produkten zu gewährleisten.

2. Zur Gewinnung des hypothetischen Giftes steht keine Reinkultur zur Verfügung, sondern man ist auf das an Erregern reichste Organ, das Zentralnervensystem, angewiesen; die Aussicht, aus diesem ein Toxin zu extrahieren, ist von vornherein gering, da wir von anderen Giften, wie dem Tetanus- und Botulinustoxin, wissen, wie fest sie durch die Gehirns substanz adsorbiert oder gebunden werden.

3. Was man aus dem Gehirn auszieht, sind in erster Linie die Abbauprodukte der durch die Krankheit schwer geschädigten oder zerstörten Hirns substanz, von denen zu erwarten ist, daß sie für das Versuchstier nicht gleichgültig sein werden.

4. Dies trifft um so mehr zu, als schon normale Hirns substanz bei parenteraler Injektion giftig wirken soll.

Fragen wir uns nach diesen Vorbemerkungen, welche positiven Erscheinungen gefunden sind, die für eine Lyssagiftwirkung sprechen: A. Babes erhielt aus Lyssagehirn ein Extrakt, das bei Kaninchen Fieber und Lähmungen, aber keine echte Wut erzeugte. Aurep will aus Lyssahirn ein „Ptomain“ hergestellt haben, von dem 0,01—0,05 mg, subcutan injiziert, Wuterscheinungen auslösten; die Arbeit wurde zu einer Zeit ausgeführt, zu der die Filtrierbarkeit des Wuterregers noch unbekannt war. Auch de Blasi und Russo Travali (1) erzeugten (nach Heller und Bertarelli) bei Einspritzung größerer Mengen von Filtraten Lähmungen. Babes und Lepp impften Hunde mit je 1 ganzen Virus fix-Kaninchengehirn, das durch Erhitzen auf 80° im Wasserbad sterilisiert worden war: die Tiere gingen nach etwa 2 Wochen marastisch zugrunde; die gleichen Erscheinungen traten auf, wenn die Emulsion 12 Stunden auf 60° erhitzt oder mit saurem Alkohol extrahiert wurde. Mäuse wurden durch 0,1 g in 12—30 Stunden, Meerschweine und Kaninchen durch mehrere Gramm der Substanz in 1 bzw. wenigen Tagen getötet. Durch entsprechende Behandlung des Gehirns gesunder Tiere haben sie keine Stoffe mit giftiger Wirkung gewonnen.

Heller und Bertarelli extrahierten Lyssagehirn a) durch Zerreiben mit physiologischer NaCl-Lösung und Filtration über feinporige Kieselgurkerzen, b) durch halbstündige Erhitzung auf 70° oder, in anderen Versuchen, auf nur 45°, c) in der Buchnerschen Presse unter 300 Atm. Druck, d) nach dem Macfadyenschen Gefrier-Mahlverfahren; sie erzeugten mit den so gewonnenen Flüssigkeiten bei intravenöser oder intraperitonealer Einspritzung am Kaninchen eine im Laufe von 3—4 Wochen zum Tode führende Kachexie; bei Verabreichung kleinerer Mengen schien ihnen eine allmähliche Gewöhnung an das Gift einzutreten. Übrigens waren auch die Preßextrakte von Normalgehirn manchmal etwas giftig, aber jedenfalls weit weniger als diejenigen von Lyssahirn.

Nun liegen aber beweisende Versuche vor, daß auch normales Rückenmark bei parenteraler Injektion ähnliche Vergiftungserscheinungen hervorrufen kann. Centanni (3) fand, daß Kaninchen nach wiederholten subcutanen Injektionen von normaler Nervensubstanz abmagern und eingehen. Aujeszky hat bei wiederholter Verimpfung von normalem Rinderrückenmark an Hunde und von arteigenem Mark an Kaninchen hochgradige Abmagerung beobachtet.

Marie (1, 4, 10) konnte aus normalem Gehirn durch Extraktion und Filtration über bakterienreiche Kerzen Substanzen erhalten, die bei intracerebraler Einspritzung Kaninchen und Meerschweinchen unter hochgradiger Kachexie und Abmagerung in 1—2 Monaten töteten. Durch Aussalzen mit Ammonsulfat bei Ganzsättigung gewann er aus solchen toxischen Filtraten Niederschläge, deren Lösungen bei intracerebraler Injektion die Tiere nach 1—2tägiger Inkubation akut krank machten: es zeigte sich hochgradige Unruhe, die Tiere liefen planlos umher, stießen sich an Gegenstände, sprangen aus dem Käfig heraus, verkrochen sich in dunkle Winkel und gingen unter tonischen, manchmal epileptiformen Krämpfen meist im Coma ein; nur wenige Tiere überlebten, die Mehrzahl starb innerhalb von 12 Stunden. — Diese beiden Krankheitsbilder sind deshalb so interessant, weil sie eine, wenn auch nur entfernte, Ähnlichkeit mit manchen Symptomen der Wut zeigen: im ersten Symptomenkomplex sehen wir das typische Bild der oben geschilderten „konsumptiven Wut“; wir werden uns fragen müssen, ob nicht die unter diesem Namen früher (S. 16) geschilderten, recht uncharakteristischen Erscheinungen bei negativem Sektions- und Verimpfungsergebnis sich ungezwungener durch die Annahme erklären lassen, daß die betreffenden Tiere einer Vergiftung durch die Nervensubstanz als solche, nicht einer abortiven Lyssainfektion zum Opfer gefallen sind. Wie wir später sehen werden, hat diese Frage auch für die im Verlaufe der Wutschutzimpfung auftretenden Lähmungen usw. Bedeutung.

In diesem Zusammenhang seien die Versuche von Harvey und Acton erwähnt: sie spritzten 10 Kaninchen mit einer durch 1% Phenol abgetöteten 4proz. Virus fixe-Aufschwemmung (40 ccm subcutan im Lauf von 24 Tagen) und weitere 10 Kaninchen mit einem entsprechend aus Normalkaninchengehirn hergestellten Präparat. In jeder Serie ging über die Hälfte der Tiere ein, teils an Herzthrombose im Anschluß an Thrombose der A. mammaria interna, teils an Paraplegie der Hinterläufe. Leider sind aber auch diese Ergebnisse nicht zur Beweisführung brauchbar, da bei so großer Carbolzufuhr (0,4 g Phenol) die Gefahr der Phenolvergiftung sehr nahe liegt und sowohl die thrombotischen wie die Lähmungserscheinungen eher hierauf zurückzuführen sind: die tödliche Dosis Phenol bei einmaliger subcutaner Einspritzung an Kaninchen beträgt 0,45—0,55g je 1 Kilogramm Kaninchen.

Endlich sah Remlinger (29) bei einem unter 100 gleichartig behandelten Kaninchen nach häufig wiederholten subcutanen und intramuskulären Einspritzungen „normalen“ Kaninchenhirns das Auftreten schlaffer Lähmung der Hinterbeine und der Blase; Tod nach 3 Tagen.

Alle diese Versuche sprechen dafür, daß auch das Zentralnervensystem nicht mit Lyssa infizierter Kaninchen eine besondere Giftwirkung haben kann; es bleibt zunächst unentschieden, ob es sich hier um ein im wirklich normalen Kaninchen vorhandenes Gift handelt, oder ob in diesen Fällen vielleicht eine andere, unerkannte encephalitische Erkrankung der Kaninchen bestanden hat und unbemerkt überimpft worden ist.

Diese Tierversuche sind jedenfalls nicht eindeutig beweisend für die Existenz spezifischer Gifte; vor allem fehlt bisher die aktive und passive Immunisierung gegen solche Giftstoffe bzw. ihre Giftwirkungen. Die Verfechter der Toxinhypothese stützen sich daher auch wesentlich auf gewisse klinische Erscheinungen



bei der Wut von Mensch und Tier. Babes rechnet zu den toxinbedingten Symptomen das initiale Fieber, die Polynucleose, die „Wutknötchen“ und vor allem das Krankheitsbild der „konsumptiven Wut“. Ob die ersten beiden Symptome, die bei den meisten ansteckenden Krankheiten vorkommen, als typische Giftwirkungen aufgefaßt werden dürfen, erscheint zweifelhaft; die Wutknötchen wiederum sind lokalisierte Gewebsveränderungen, die ungezwungen auf die örtlich beschränkte Wirkung einer örtlich beschränkten Schädlichkeit zurückzuführen sind, und als solche kommt naturgemäß nicht ein diffusibles Gift, sondern ein lebender Mikroorganismus in Betracht. Anders liegt die Sache bei der konsumptiven Wut: sie ist am lebenden Tier gekennzeichnet durch fortschreitende Abmagerung, Marasmus, zuweilen Lähmungen; die Sektion hat kein Ergebnis; das Zentralnervensystem ist bei Verimpfung an andere Tiere nicht pathogen, enthält also keine lebenden Erreger. Man sieht dies Krankheitsbild besonders bei Verimpfung von Lyssamaterial, das ziemlich stark geschädigt ist, z. B. in der Mitte von Desinfektionsreihenversuchen, an deren einem Ende Erkrankung an typischer Wut, am anderen Ende volle Gesundheit des geimpften Tieres stehen, ferner in Serien mit progressiver Abschwächung des Virus, z. B. bei Passagen durch Affen, Vögel usw. Hier ist in der Tat die naheliegende Erklärung die, daß das verimpfte Material nur wenige lebens- und infektionstüchtige Mikroorganismen enthalten habe, die bald zugrunde gegangen sind, nachdem sie eine gewisse, zur Vergiftung des geimpften Tieres ausreichende Giftmenge gebildet haben. Von besonderer Bedeutung ist die Frage der Wuttoxine, weil Babes die gelegentlich bei der Schutzimpfung auftretenden Lähmungen durch solche hypothetischen Stoffe erklären will (vgl. S. 107).

Zusammenfassend muß also gesagt werden, daß das Vorhandensein eines spezifischen Giftes, sei es eines Toxins oder Endotoxins des Lyssamikroben, noch nicht erwiesen ist, wenn auch manche Beobachtungen dafür sprechen.

### 13. Diagnose der Lyssa.

Die klinische Diagnose ist beim Menschen meistens leicht. Bei Hunden können selbst dem erfahrenen Tierarzt gelegentlich Verwechslungen unterlaufen von rasender Wut mit anderweitig bedingter Beißsucht oder anderen Erregungszuständen, von stiller Wut mit nervöser Staupe. Wichtige Symptome bei der Lyssa des Hundes sind neben der Beißsucht, die sich auch gegen tote Artgenossen richtet, die Lähmung des Unterkiefers, Myosis, Mydriasis oder deren Alternieren (Pfeil). Vielleicht kann die für Lyssa ziemlich kennzeichnende Glykosurie differentialdiagnostisch verwendet werden (Michin); sie kommt nach Pfeil in etwa der Hälfte aller Fälle von Straßenwut vor; doch bietet natürlich weder ihr Vorkommen noch ihr Fehlen absolute Sicherheit. Diagnostisch am wertvollsten ist der Gehalt des Magens an unverdaulichen Fremdkörpern, wie Papier, Lumpen, Stroh, Holz, Steinen, Nägeln, Glas usw., bei im übrigen negativem Sektionsbefund. Wegen der oft bestehenden Unsicherheit der klinischen Diagnose ist eine Entscheidung auf Grund des Tierversuchs oder der mikroskopischen Untersuchung in der Regel notwendig. Hierfür steht in erster Linie das Gehirn zur Verfügung; die Verimpfung erfolgt am häufigsten an Kaninchen. Von den auf S. 17 angeführten Impfverfahren kommt als fast absolut sicher

wirkend die subdurale Injektion in Betracht, die bei bestehender Lyssa innerhalb 14 Tagen bis 3 Monaten ein positives Ergebnis liefert; auch ein negatives Resultat gilt im allgemeinen als beweisend, wenn wenigstens 3 Tiere geimpft wurden und alle 3 Tiere während der ganzen Beobachtungszeit am Leben und gesund geblieben sind (Babes). Remlinger (40) empfiehlt, bei der Autopsie des verdächtigen Tieres eine etwa linsengroße Menge seines Gehirns zu entnehmen und in etwas gekochtem Wasser emulgiert einem Kaninchen subdural zu injizieren; an Stelle der umständlichen Trepanation genüge es, den Schädel des Kaninchens zu rasieren und ihm dann einen gekochten Schusternagel durch die Schädeldecke einzustoßen: in das so entstandene Loch könnte die Spritzennadel dann leicht eingeführt werden. Die Verimpfung bakteriell verunreinigten Materials führt leicht zu septischen Erkrankungen der Versuchstiere und erfolgt daher zweckmäßiger durch intramuskuläre als durch subdurale Einspritzung; das Ergebnis dieser Impfmethode ist dem der subduralen an Erfolgssicherheit nur unwesentlich unterlegen; es hat aber den Vorteil, daß größere Mengen eingespritzt werden.

Bei stark vorgeschrittener Fäulnis sind beide Verfahren nicht gangbar; man kann in solchen Fällen versuchen, wenigstens einen Teil der Bakterien abzutöten, indem man Gehirnstücke auf einige Tage in Glycerin legt oder, indem man nach dem Verfahren der Berliner Wutschutzabteilung das Gehirn in 1 proz. Phenol verreibt, 24 Stunden im Eisschrank aufhebt und 2—3 Kaninchen in Mengen von je 4—5 ccm intramuskulär einspritzt; P u n t o n i (1) bevorzugt 0,5 proz. Phenol bei 20°, wobei eine geringere Schädigung des Virus stattfinden soll; aber diese Verfahren sind bei sporenreichem Material nicht sicher erfolgreich. Für solche Fälle hat Remlinger die Filtration durch grobporige Berkefeldkerzen vorgeschlagen (Berkefeld-V); wegen der erforderlichen feinen Zerreibung des Materials haben Neumann und Mironescu beherzigenswerte Vorschläge gemacht (S. 45). Bei hochgradiger Fäulnis können allerdings reichlich vorhandene Fäulnisgifte ins Filtrat gelangen und das Tier töten; deshalb empfiehlt es sich, mehrere Tiere mit fallenden Mengen des Filtrats zu impfen. Da jedoch auch die durchgängigste Kerze einen gewissen Adsorptionsverlust aufweist, ist ein negatives Ergebnis mit dem Filtrat niemals beweisend.

Vielleicht besser als die Filtration durch Berkefeldkerzen ist das Verfahren der Filtration durch die Haut des Tieres selber, wobei man das Gehirn in die leicht scarifizierte Haut scharf einreibt (Koenigsfeld): hierbei gelang z. B. in einem Fall die Stellung der Diagnose, obwohl der Hund von Ende Februar bis Ende März begraben gewesen und erst 36 Tage nach dem Tod zur Untersuchung eingeliefert worden war. Kraus und Fukuhara empfehlen für solche Fälle die corneale Impfung.

Das Impfmateriale sollte mit Rücksicht auf die großen Unterschiede im Virusgehalt verschiedener Hirnabschnitte aus möglichst viel verschiedenen Teilen des Gehirns und — besonders bei atypischen Fällen — des Rückenmarks entnommen werden: Schiemann fand bei einem menschlichen Lyssafall das Virus im Tierversuch nur im Rückenmark, nicht in Hirnrinde und Ammonshorn. Die amtliche preußische Vorschrift verlangt aus praktischen Erwägungen nur die Einsendung von Kopf und Hals, so daß in der Regel die Untersuchung auf Gehirn und verlängertes Mark beschränkt bleibt.

Für die Fälle, wo infolge Zertrümmerung des Schädels oder höchster Grade von Fäulnis kein Gehirn mehr in dem eingesandten Kopf enthalten ist, kann die Verimpfung der Cerebrospinalganglien oder der Speicheldrüsen zuweilen Erfolg bringen.

In der Regel ist für diagnostische Impfungen das Kaninchen das Tier der Wahl gewesen; indessen beobachtete man an ihm nach Verimpfung des Gehirns von Fällen nervöser Staupe unter Umständen Lähmungen, die aber nicht auf weitere Kaninchen fortimpfbar sind (Beck). Auch sonst sieht man gerade bei diesem Versuchstier nicht ganz selten traumatische, und vielleicht auch anderweitig bedingte, Lähmungen der Hinterbeine. In Zweifelsfällen sind daher weitere Passagen mit dem Gehirn und Rückenmark solcher an uncharakteristischen Lähmungen eingegangenen Kaninchen auszuführen.

Wie große Schwierigkeiten jedoch zuweilen die Stellung der Lyssadiagnose bieten kann, lehrt der Fall des „Virus Koritschoner“ (Schweinburg): Ein von einem tollen Hunde (Negrische Körperchen positiv) gebissener Mann wird vom Tag nach dem Biß ab 2 Wochen lang schutzgeimpft; er erkrankt etwa 3 Wochen nach deren Abschluß unter Schlingbeschwerden, Nackensteifigkeit, Spasmen, Reflexschwund und stirbt 2 Tage darauf; Differentialdiagnose Lyssa, Tetanus oder Encephalitis epidemica; die mit dem Gehirn des Patienten geimpften Kaninchen erkranken nach viertägiger Inkubation mit Freßunlust, beschleunigter Atmung, Unruhe, Andeutung von Trismus; am folgenden Tag schwache tonisch-klonische Krämpfe, „Reitbahnbewegungen“, keine sicheren Lähmungen; am 3. Tag liegen sie auf der Seite, völlig gelähmt, und sterben am 4. Tag. In späteren Passagen schien sich das Virus zu verändern, die Tiere gingen nach einer Periode der Unruhe und ziellosen Herumrennens ohne Krämpfe in einem lethargischen Zustand zugrunde. Niemals fanden sich Negrische Körperchen. — Trotz des atypischen Verlaufs wird jetzt meist angenommen (Doerr und Zdansky), daß eine, allerdings abnorm verlaufende, Lyssa vorgelegen hat; mit Immunsereen ließ sich nämlich gekreuzte Immunität zwischen diesem Virus Koritschoner, echtem Virus fixe und echtem Straßenvirus, nicht aber mit dem Herpes-Encephalitisvirus nachweisen. Differentialdiagnostisch käme vielleicht noch beim Patienten eine Mischinfektion mit Lyssa (oder Virus fixe?) und Encephalitis in Betracht; die allmähliche Abwandlung der Symptome in den späteren Tierpassagen könnte vielleicht mit der Zurückdrängung des einen Virus durch das andere erklärt werden. Nach Kraus und Takaki verhält sich das heutige Virus Koritschoner im Komplementbindungsversuch wie echte Lyssa.

Die zeitweilig große Schwierigkeit der Gewinnung genügend großer Zahlen von Kaninchen hat zu Versuchen über die Verwendung anderer Tiere geführt. Besonders Fermi (2) hat die subcutan zu impfende weiße Maus als das geeignetste Tier empfohlen, indessen scheint sie gegen fauliges Material recht empfindlich zu sein. Heymann verwendete die bunte Ratte, die er ebenfalls subcutan impfte, und beobachtete oft eine bedeutende Abkürzung der Inkubation; leider erkrankt aber die Ratte, wie es scheint, nicht ganz zuverlässig, vielleicht weil bisher die Impfungen meistens subcutan erfolgten. Ch. Nicolle empfahl das intraokulär zu impfende Meerschwein, da es ebenso sicher wie das Kaninchen und sogar mit kürzerer Inkubation erkranken soll; sein einziger Nachteil bestände darin, daß es häufig an rasender Wut erkrankt und das Arbeiten mit ihm deswegen gefährlicher wäre. Figueira hat im Institut Camara Pestana in Lissabon 6 Jahre lang mit gutem Erfolg Meerschweine zur diagnostischen Impfung benutzt (intramuskuläre Einspritzung von 0,2 ccm Hirnemulsion an der Innenseite der Oberschenkel). Nach den auf S. 23 beschriebenen Versuchen Konrádis (1, 2, 5, 6, 7) und Remlingers (22) scheint in der Tat die Empfindlichkeit des Meerschweins größer zu sein als die des Kaninchens.

In seltenen Fällen kann auch die Diagnose am Lebenden (Mensch oder Tier) verlangt werden: hier kommt ausschließlich die Verimpfung der Lumbalflüssigkeit und des zweckmäßig etwa 1 : 10 mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnten und durch Berkefeld-V-Kerzen filtrierten Speichels in Betracht, den man intramuskulär Meerschweinen injiziert [Babes (4), Bertarelli und Volpino (8), Herrmann (2)].

Leider führt der Tierversuch in der Regel nicht vor 14 Tagen, manchmal erst nach Monaten zum Ergebnis, also zu einer Zeit, wo es für die individuelle Prophylaxe (Schutzimpfung) oft, für die Seuchenbekämpfung stets zu spät ist. Hier tritt die auf S. 32 eingehend erörterte Untersuchung des Ammonshorns, evtl. auch des Ganglion nodosum vagi und des Ganglion supremum sympathici auf Negrische Körperchen in ihr Recht, die in wenigen Stunden ein positives Ergebnis liefern kann. Der aus ihrem Vorkommen abgeleitete Schluß auf bestehende Wut ist so sicher, daß nur bei mangelndem Nachweis dieser Gebilde die Tierimpfung ausgeführt werden muß.

Gegenüber der verbreiteten Auffassung von der hohen Zuverlässigkeit unserer diagnostischen Verfahren hat Pfeil Erfahrungen veröffentlicht, die wenigstens der Erwähnung wert erscheinen. 198 Fälle klinisch sicherer tierischer Lyssa:

Negrische Körperchen positiv	Negrische Körperchen negativ			
	Tierversuch			
	positiv	nicht ausgeführt	Ergebnis zweifelhaft	negativ
174	6	1	4	13

Die in den meisten diagnostischen Instituten gewonnenen Erfahrungen sind weit günstiger, und man wird sich daher zunächst fragen, inwieweit der hier angeblich bestehende klinische Wutverdacht tatsächlich begründet war. Immerhin sollte eine derartige Veröffentlichung zur genauesten Nachprüfung unserer klinischen und postmortalen Untersuchungsverfahren veranlassen.

Zuweilen kann die Unterscheidung zwischen Straßenwut- und Virus fixe-Erkrankungen verlangt werden. Man wird in typischen Fällen keine Schwierigkeit haben, aus den Verhältnissen der mikroskopischen Untersuchung und des Tierversuchs bindende Schlüsse zu ziehen:

	Negrische Körperchen	Inkubation des Tierversuchs
Straßenvirus . . . . .	reichlich vorhanden	mindestens 15 Tage
Virus fixe . . . . .	sehr spärlich, meist fehlend	4—10 Tage

Die Diagnose kann aber außerordentlich erschwert sein: a) bei Straßenvirus, wenn die N. K. spärlich sind und dem Nachweis entgehen; das trifft nicht ganz selten gerade bei menschlicher Lyssa zu; b) bei Virus fixe-Infektion, wenn das geimpfte Tier nach atypisch langer Inkubation erkrankt (besonders wenn das Virus zuvor geschädigt war); die Ausführung weiterer Passagen pflegt dann Klarheit zu bringen; c) eine weitere Schwierigkeit besteht darin, daß ausnahmsweise Straßenvirusstämme von außerordentlich kurzer Inkubation beobachtet worden sind, so z. B. das von Remlinger (35) in Marokko gefundene „Virus renforcé“ mit einer Inkubation im Kaninchenversuch von 7—8 Tagen; d) endlich kann das Virus

bereits so weitgehend, z. B. durch Desinfektionsversuche, Fäulnis oder Ähnliches abgeschwächt sein, daß die damit geimpften Tiere nur an konsumptiver Wut eingehen und dann weder mikroskopisch noch im Tierversuch die Entscheidung der Diagnose möglich ist. In allen zweifelhaften Fällen, wo die mikroskopische Diagnose kein einwandfreies Ergebnis liefert, die Stellung einer Diagnose aber aus wissenschaftlichen oder praktischen Gründen von Bedeutung ist, gilt daher als Grundregel die Impfung einer größeren Zahl von Tieren mehrerer Arten mit Material aus verschiedenen Teilen von Gehirn und Rückenmark, evtl. auch den großen Ganglien und den Submaxillardrüsen.

In neuester Zeit sind, insbesondere von Kraus und seinen Mitarbeitern, aussichtsvolle Versuche zur Serodiagnose der Lyssa durch Komplementbindung mit gekochtem und ungekochtem Antigen ausgeführt worden (vgl. S. 90).

Schließlich soll es nach Cevolotto und Avezzù möglich sein, im Serum wutkranker Tiere Abwehrfermente gegen Lyssahirn nachzuweisen, während im Serum normaler oder an anderen Krankheiten leidender Tiere solche Fermente regelmäßig fehlen sollen; diese „Enzymreaktion“ wird von den Verfassern als Mittel zur schnellen Diagnose vorgeschlagen. Die beim Mischen von Serum und Lyssahirn entstehenden Aminosäuren werden kolorimetrisch nachgewiesen.

## **B. Die Maßnahmen zur Bekämpfung der Tollwut.**

### **14. Verhütung des Ausbruches der Wut beim gebissenen Menschen.**

**Einleitung.** Die fast sichere Unmöglichkeit, die bereits ausgebrochene Krankheit therapeutisch zu beeinflussen, verlegt das Schwergewicht der Lyssabekämpfung auf die Prophylaxe, deren Aufgabe, zweifacher Natur, einerseits in der Herabminderung der Infektionsgefahr, andererseits in der Verhütung des Krankheitsausbruches beim infizierten Menschen besteht. Letzteres geschieht durch die von Pasteur angegebene Immunisierung, ersteres in der Hauptsache durch veterinärpolizeiliche Maßnahmen, die sich vorwiegend gegen die Hunde, als die Hauptverbreiter der Seuche, richten.

**Schutzimpfung.** Die Möglichkeit einer aktiven Immunisierung ist ja durch die glücklicherweise lange Inkubationszeit der Lyssa und die Entdeckung Pasteurs von der Umwandlung des krankheitserregenden Straßenvirus in das für Menschen ungefährliche, aber dennoch schützend wirkende Virus fixe gegeben. Auf diese Pasteursche Entdeckung gehen im Prinzip alle heute in den verschiedenen antirabischen Instituten gebräuchlichen Methoden zurück; und wenn an dem ursprünglichen Verfahren Änderungen vorgenommen worden sind, so beziehen sich diese entweder nur auf die Quantität des einverleibten Impfstoffes oder sie setzen an die Stelle der weiteren Abschwächung des Virus durch Trocknung andere Verfahren (Verdünnung, Zusatz von Chemikalien, Erhitzung).

#### **a) Gewinnung des Virus fixe.**

Die ersten Versuche unternahm Pasteur mit einem Material, das seine Abschwächung durch eine mehrfache Affenpassage erfahren hatte und zum Schluß durch ein Kaninchen geschickt worden war. Die für die Immunisierung notwendige, allmähliche Steigerung der Virulenz für Kaninchen wurde

durch eine Verminderung der Zahl der Affenpassagen erzielt. Dieses Verfahren jedoch, mit dem es gelungen war, Hunde gegen eine nachfolgende Infektion zu schützen, war wegen der Unmöglichkeit, genügende Mengen des Impfstoffes zu erhalten, praktisch nicht brauchbar. Dies war erst der Fall, als es Pasteur weiterhin gelang, die gewünschte Abschwächung der Virulenz für den Menschen durch Kaninchenpassagen allein zu erzielen. Das so gewonnene „Virus fixe“ (vgl. S. 13) hat die Pathogenität für Menschen und Hunde weitgehend eingebüßt, andererseits ist es imstande, in allmählich steigenden Dosen einverleibt, gegen eine nachfolgende oder kurze Zeit vorhergegangene Infektion mit Straßenvirus Schutz zu verleihen. Die für die Immunisierung notwendige Dosierung wurde in der Weise erzielt, daß das Virus fixe haltige Kaninchenrückenmark einer Austrocknung über Kal. caust. unterworfen wurde, wobei je nach der Dauer der Austrocknung eine zunehmende Abschwächung bis zur völligen Avirulenz auch für Kaninchen erfolgt. Diese Abschwächung beruht aber nicht auf einer Virulenzabschwächung der Erreger, sondern ist wohl, worauf als erster Pasteur, später Högyes hingewiesen hat, mit einer Verminderung der Keimzahl durch allmähliches Absterben der Erreger in den äußeren Schichten zu erklären. So bewirkt 5 Tage lang getrocknetes Mark im Kaninchenversuch eine Verlängerung der Inkubationszeit, 8 Tage lang getrocknetes hat einen ganz unregelmäßigen Ausbruch der Krankheit zur Folge, und 12—14 Tage lang getrocknetes ist gänzlich unwirksam. Der Gang der Impfstoffgewinnung beim ursprünglichen Pasteurschen Verfahren ist in kurzen Zügen folgender:

Die mit Virus fixe geimpften und darauf erkrankten Kaninchen werden in der Agonie getötet und das Rückenmark durch Abpräparieren der Wirbel oder, nach dem Verfahren von Oshida, in der Weise gewonnen, daß nach Durchtrennung der Wirbelsäule am Kopf und über dem Kreuzbein das Rückenmark mit einem Stieltupfer von unten nach oben herausgestoßen wird, nachdem es an seinem oberen Ende mit einem Seidenfaden angeschlungen worden ist. Selbstverständlich muß dieser Prozeß unter strengsten aseptischen Kautelen geschehen und das herausgenommene Mark kulturell auf seine Sterilität geprüft werden. Nur steril befundenes ist zur weiteren Verwendung brauchbar. Das Mark wird dann in Glasflaschen über Kali causticum-Stangen. aufgehängt und vor Licht geschützt, bei einer Temperatur von 20°, verschieden lange Zeit getrocknet. Durch die Austrocknung ist eine, wenn auch ungenaue Abstufung des Immunisierungstoffes möglich, ungenau deswegen, weil das Rückenmark nicht gleichmäßig in allen seinen Teilen von Keimen durchsetzt ist, und auch die verschiedene Dicke des Markes bei gleicher Trocknungsdauer eine mehr oder weniger starke Verminderung der Keime zur Folge hat.

#### b) Schutzimpfungsverfahren.

Zur Herstellung des Impfstoffes werden nun gleich lange Stückchen des Rückenmarkes am Verwendungstage abgeschnitten und mit einer bestimmten Menge 0,8 proz. Kochsalzlösung zu einer gleichmäßigen Emulsion verrieben, die dem Patienten subcutan in die Unterbauchgegend injiziert wird. Das anfangs von Pasteur angewendete Behandlungsschema begann mit 15 Tage lang getrocknetem Mark, um schließlich unter allmählicher Steigerung mit 5tägigem Mark zu schließen; in leichteren Fällen erstreckte sich die Immunisierung über

15 Tage, bei schwereren Verletzungen wurde sie auf 21 Tage ausgedehnt und außerdem bis auf 3tägiges Mark hinaufgegangen. Bald jedoch zeigte es sich, daß die Verwendung im Tierversuch fast völlig unwirksamer Stärken nicht ausreichte und trotz rechtzeitiger Behandlung verhältnismäßig häufig Versager vorkamen, insbesondere bei solchen Patienten, die schwerere Bißwunden davongetragen hatten. Infolgedessen sah sich bereits Pasteur veranlaßt, einerseits die Menge des einverleibten Virus fixe zu steigern, andererseits auch Marksorten zu verwenden, die weniger lange Zeit getrocknet waren. Nach mehrfachen Änderungen ist seit 1912 im Pariser Institut folgendes Schema im Gebrauch:

Tabelle 1.  
(Die täglich injizierte Menge beträgt 3 ccm.)

Behandlungstag	Trocknungsdauer des verwendeten Markes in Tagen	Behandlungstag	Trocknungsdauer des verwendeten Markes in Tagen
1	5	16	4
2	5	17	3
3	4	18	2
4	4		
5	3	19	3
6	3	20	3
7	4	21	2
8	3		
9	2	22	3
10	4	23	3
11	3	24	2
12	2	25	2
13	3		
14	3		
15	2		

Verstärkte Pasteurmethoden. In anderen Instituten hat man, um die Zahl der trotz rechtzeitiger Behandlung immer noch vorkommenden Lyssaerkrankungen zu vermindern, das Impfschema immer mehr verstärkt, indem man die Behandlung mit nur wenige Tage getrocknetem Mark begann und nach mehr oder weniger langer Zeit bis zu nur 1 Tag getrocknetem hinaufging. Als Beispiel einer sehr intensiven Behandlung sei hier das Schema angegeben, das bis vor kurzem in den deutschen Wutschutzinstituten zu Berlin und Breslau jahrelang in Anwendung war:

Tabelle 2.

Behandlungstag	Trocknungsdauer des verwendeten Markes in Tagen	Behandlungstag	Trocknungsdauer des verwendeten Markes in Tagen
1	3	12	1
2	2	13	3
3	1	14	2
4	1	15	1
5	3	16	1
6	2	17	3
7	1	18	2
8	1	19	1
9	3	20	1
10	2	21	1
11	1		

Die Menge des täglich einverleibten Impfstoffes betrug 2 ccm einer Verreibung von 1 cm der betreffenden Marksorte in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Bei schweren Verletzungen, insbesondere jeder Kopf- und Gesichtsverletzung, sowie bei sehr spätem Beginn der Behandlung wurde die Kur auf 4–6 Wochen verlängert oder nach einer einmonatlichen Ruhepause wiederholt, ohne daß jedoch, was vorweg bemerkt sei, ein wesentlich günstigeres Ergebnis erzielt worden ist.

Anderenorts hat man bei schweren Verletzungen das täglich einverlebte Impfstoffquantum auf das Doppelte erhöht, gleichfalls ohne sonderlichen Erfolg. Die Zahl der Modifikationen ist, was die Menge der Injektionen und die Trocknungsdauer des Markes anbetrifft, fast so groß wie die Zahl der mit getrocknetem Mark arbeitenden Institute.

Methode(a) von Remlinger. Nur noch eine Methode — von Remlinger (30) angegeben — sei besonders erwähnt, bei der die Behandlung in 5 Tagen durchgeführt wird. Die in leichteren Fällen üblichen 20, ja sogar die bei schwereren Verletzungen notwendigen 30 Injektionen werden auf diesen Zeitraum in der Weise zusammengedrängt, daß täglich 4 bzw. 6 Einspritzungen gemacht werden. Die Herstellung der Emulsion erfolgt nach dem von Calmette modifizierten Pasteurverfahren (Trocknung des Rückenmarkes und Aufbewahrung in Glycerin). Die Verteilung der einzelnen Dosen von je 1 ccm geht aus der nachstehenden Tabelle hervor.

Tabelle 3. Trocknungsdauer des verwendeten Markes in Tagen.

a) Für leichtere Verletzungen.

Behandlungstag	Früh	Vorm.	Nachm.	Abends
1	4	4	4	4
2	3	3	4	4
3	3	3	2	2
4	3	3	2	2
5	3	3	2	2

b) Für schwerere Verletzungen.

Behandlungstag	Früh	Vorm.	Mittag	Nachm.	Spätnachm.	Abends
1	4	4	4	4	3	3
2	3	3	3	3	2	2
3	3	3	3	3	2	2
4	2	2	1	1	2	2
5	2	2	1	1	0	0

Methode von Calmette. Um jeden Tag die notwendigen Marksorten in unmittelbarem Anschluß an die Trocknung zur Verfügung zu haben, ist es notwendig, täglich Kaninchen zu infizieren. Bei der schwankenden Frequenz der Institute geht daher ein großer Teil des Markes ungenützt verloren, andererseits kann es bei plötzlichem starken Andrang zu einem Mangel der gerade in den ersten Tagen notwendigen, länger getrockneten und daher nicht sofort herstellbaren Marksorten kommen. Diese Übelstände werden vermieden durch die von Calmette angegebene Konservierungsmethode, die in der Weise erfolgt, daß das Rückenmark nach der Trocknung in 1–5 cm lange Stücke geschnitten und in absolut neutral reagierendem Glycerin von 1,26 spez. Gewicht bei einer Temperatur von 20° (in einigen Instituten bei Eisschranktemperatur) aufbewahrt



wird. Zur Bereitung des Impfstoffes werden die Markstückchen vermittels sterilen Fließpapiers vom Glycerin befreit und dann wie üblich verarbeitet. Wie oben bereits ausgeführt (siehe S. 53), schwanken die Angaben über die Dauer der Virulenzhaltung im Glycerin; dagegen ist als sicher anzunehmen, daß der immunisierende Effekt durch die Konservierung nicht leidet, wie die Erfolge der dieses Verfahren benutzenden Institute beweisen, die in keiner Weise hinter denen anderer Institute zurückstehen. Die Aufbewahrung im Glycerin hat außerdem noch den Vorteil, daß eine geringgradige Verunreinigung des Markes durch Luftkeime oder postmortal eingewanderte Bakterien, die bei der oben geschilderten Technik trotz aller Sorgfalt nicht immer zu vermeiden ist, beseitigt wird.

Isabolinsky und Zeitlin benutzen zur Aufbewahrung des ungetrockneten Rückenmarkes ein 80 proz. Glycerin und stellen zur Behandlung eine 10 proz. Markverreibung her, von der je nach der Schwere des Falles insgesamt 3,75 bis 20 ccm in von 0,5—2 ccm ansteigenden Einzeldosen während 5—15 Tagen gegeben werden. Die Vorteile der Methode sollen darin bestehen, daß in kurzer Zeit eine dauerhafte Immunität erzeugt wird, und daß, da sich das Virus 15 Tage lang voll virulent erhält, eine Versendung in kleinere Bezirkslaboratorien möglich ist.

Methode von Högyes. Die bereits geschilderten Ungenauigkeiten der Dosierung bei der Austrocknungsmethode, mit der er keine so guten Resultate wie Pasteur erzielen konnte, veranlaßten Högyes, in der richtigen Erkenntnis, daß es sich bei der Austrocknung nicht um eine Abschwächung vitaler Eigenschaften des Erregers, sondern um eine Verminderung der Keimzahl handelt,

ein anderes, das sogenannte Dilutionsverfahren, zur Gewinnung abgestufter Dosen anzuwenden. Er benutzte hierzu frisches Virus fixe in allmählich ansteigenden Mengen. Die Herstellung des Impfstoffes, für den das Gehirn des Kaninchens verwendet wird, erfolgt in der Weise, daß 1 g Nervensubstanz unter aseptischen Kautelen im Mörser sorgfältig verrieben und durch Hinzufügen von 0,8 proz. Kochsalzlösung die gewünschte Verdünnung hergestellt wird. Die Behandlung begann mit einer Verdünnung von 1 : 10 000 und stieg dann allmählich bis zu einer sol-

Tabelle 4.

	Verdünnung des Gehirns	Menge
1. Tag morgens .	1 : 10000 + 1 : 8000	3 + 3 ccm
abends . .	1 : 6000 + 1 : 5000	3 + 3 „
2. „ morgens .	1 : 5000	3 „
abends . .	1 : 2000	2 „
3. „ morgens .	1 : 2000	2 „
abends . .	1 : 1000	1½ „
4. „ morgens .	1 : 1000	1½ „
abends . .	1 : 500	1 „
5. „ morgens .	1 : 200	1 „
6. „ morgens .	1 : 6000 + 1 : 5000	3 + 3 „
abends . .	1 : 2000	2 „
7. „ morgens .	1 : 2000	2 „
abends . .	1 : 1000	1½ „
8. „ morgens .	1 : 1000	1½ „
abends . .	1 : 500	1 „
9. „ morgens .	1 : 200	1 „
10. „ morgens .	1 : 6000 + 1 : 5000	3 + 3 „
abends . .	1 : 2000	2 „
11. „ morgens .	1 : 2000	2 „
abends . .	1 : 1000	1½ „
12. „ morgens .	1 : 1000	1½ „
abends . .	1 : 500	1 „
13. „ morgens .	1 : 200	1 „
14. „ morgens .	1 : 100	1 „

chen von 1 : 100. Je nach der Schwere der Verletzung wurde die Gesamtmenge des injizierten Virus variiert. Das ursprünglich benutzte Schema zeigt Tab. 4.

Aber auch Högyes sah sich genötigt, zu einem intensiveren Verfahren überzugehen. Es wird heute in Budapest das in Tab. 5 angegebene Schema verwendet, die stärkste Behandlung besteht aus allen 13, die schwächste aus den ersten 9 Impfungen des Schemas. Die ersten 4—5 Injektionen werden täglich, die weiteren in 1 $\frac{1}{2}$ —2tägigen Abständen verabfolgt. Kinder erhalten je nach ihrem Alter entsprechend geringere Mengen.

Tabelle 5.

Behandlungstag	Verdünnung des Gehirns	Menge	Behandlungstag	Verdünnung des Gehirns	Menge
1	1 : 2000	4 ccm	12	1 : 100	2 $\frac{1}{4}$ ccm
2	1 : 1000	4 „	14	1 : 100	2 $\frac{1}{2}$ „
3	1 : 500	3 „	16	1 : 100	2 $\frac{3}{4}$ „
4	1 : 500	4 „	18	1 : 100	3 $\frac{1}{4}$ „
6	1 : 200	2 „	20	1 : 100	3 „
8	1 : 200	3 „	22	1 : 100	3 $\frac{1}{2}$ „
10	1 : 100	2 „			

Mit der Methode von Högyes sind in nunmehr jahrzehntelanger Erprobung sowohl in seinem wie in zahlreichen anderen Instituten mindestens ebenso gute Resultate erzielt worden, wie durch die Trocknungsmethode Pasteurs. Abgesehen aber von dem Vorteil der besseren Ausnützung der Kaninchen durch die Verwendung des Gehirns, besteht ein weiterer Vorzug des Verfahrens darin, daß Impfschädigungen dabei in sehr geringem Maße beobachtet worden sind.

Methode von Protopopoff. Protopopoff hat die Högyes-Methode noch in der Weise modifiziert und verkürzt, daß er 5—6 Tage hindurch täglich 2 Injektionen des frischen Virus in einer Verdünnung von 1 : 300 verabfolgt.

Methode von Proescher. Ähnlich kurz ist das Verfahren von Proescher. Überzeugt von der Unschädlichkeit des fixen Virus für den Menschen, injiziert er von einer Gehirnemulsion, die auf 30 ccm Kochsalzlösung 120 mg frisches Virus enthält, täglich 2 mal je 3 ccm 10 Tage hindurch. Allmählich ist dann die Zahl der Injektionen auf 5, die auf ebensoviel Tage verteilt sind, herabgesetzt worden, ohne daß die Erfolge schlechter geworden sind.

Diese Methode, die schon 1913 veröffentlicht worden ist, ist somit die erste sog. Schnellmethode. Sie hat seinerzeit besonders wegen der großen Menge frischen Virus, die sie verwendet, großes Aufsehen erregt; aber diese ist tatsächlich gar nicht so groß. Sie betrug zu Beginn der Behandlung 240 mg — soviel wird in Budapest z. B. ebenfalls seit 10 Jahren, allerdings auf einen größeren Zeitraum verteilt und in ansteigenden Mengen, injiziert — und ist jetzt auf 60 mg vermindert, was unseres Wissens die geringste Menge darstellt, die bei irgendeiner Methode verbraucht wird. Leider sind uns aus den letzten Jahren keine weiteren Veröffentlichungen zugänglich gewesen, so daß wir nicht beurteilen können, ob die Methode noch in dieser Weise angewendet wird und ob die Erfolge gleich gut geblieben sind. Sollte dies der Fall sein, so wäre sie wegen ihrer Kürze, Billigkeit und Einfachheit eine der besten, die es gibt. Auffällig ist nur, daß sie bisher nirgends übernommen worden ist.

Methode von Phillips. Eine Kombination der Högyesschen Dilutionsmethode mit der Glycerinkonservierung nach Calmette stellt das von Phillips angegebene Verfahren dar. Zur Verwendung gelangt nur das Gehirn, das dem

in moribundem Zustand entbluteten Kaninchen entnommen und sofort im Mörser zerrieben wird; nachdem ein feiner Brei hergestellt ist, wird langsam solange Glycerin zugesetzt, bis je 0,1 g des Glycerins 15 mg Hirn enthält. Dieses Gemisch wird in Ampullen von dunklem Glas abgefüllt und mit Watte verschlossen. Jede Ampulle kommt in ein Reagensglas, das danach mit Pyrogallussäure und 2—3 ccm 40 proz. Kalilauge versehen wird, um den Sauerstoff im Gefäß zu absorbieren, da dieser nach Ansicht von Phillips die Ursache der allmählichen Virulenzabschwächung ist. Die Röhren werden mit Gummistopfen verschlossen. Die Aufbewahrung dieses konzentrierten Virus-Glyceringemisches (Stammlösung) erfolgt bei  $-2$  bis  $-4^{\circ}$  im Dunkeln; das Virus bleibt, so aufbewahrt, mindestens 8 Monate lang virulent. Zur Behandlung wird 0,1 ccm der Stammlösung mit 0,5 proz. Carbol-Kochsalzlösung auf 2 ccm verdünnt und dem Patienten eingespritzt. Diese Dosis wird vom 4. Behandlungstage an täglich 11 bis 19 Tage lang injiziert. Kinder unter 5 Jahren erhalten durchschnittlich 1,5 ccm, während bei sehr schweren und allen Kopfverletzungen die Menge auf 3,5—4,0 ccm gesteigert wird. In den ersten 3 Tagen erhalten alle Patienten täglich 4 ccm eines doppelt so stark konzentrierten Virus, das aber durch 24stündige Einwirkung von 0,5 proz. Phenol abgetötet ist. Phillips teilt mit, daß er von 1540 Fällen (darunter 155 Kopfbisse) nur 1 verloren habe.

Modifizierte Methode von Phillips. In den deutschen Wutschutz-Abteilungen ist seit fast 3 Jahren ein Verfahren im Gebrauch, das in der Herstellung des Impfstoffes sich eng an das Phillipssche anschließt. Die Breslauer Methode ist: Das Hirn wird in einem Pulverglas mit Glasperlen geschüttelt, wobei in kürzester Zeit ein homogener Brei entsteht. Durch Hinzufügen von Glycerin wird dann eine Stammlösung hergestellt, von der je 0,1 g 15 mg Hirn enthält. Diese Stammlösung wird in kleinen, dunklen Fläschchen ohne weitere Zusätze im Eisschrank aufbewahrt und gelangt spätestens innerhalb von 10 Tagen nach ihrer Herstellung zur Verwendung. Zur Behandlung werden Verdünnungen hergestellt, deren Einzelheiten die Tab. 6 angibt.

Tabelle 6.

1. Tag:	$1\frac{1}{2}$ mg	Virus fixe	= 2 ccm	Verdünnung	1 : 200	der Stammlösung
2. "	3	"	= 2 "	"	1 : 100	" "
3. "	$4\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 66	" "
4. "	$4\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 66	" "
5. "	$7\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 40	" "
6. "	$7\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 40	" "
7. "	12	"	= 2 "	"	1 : 25	" "
8. "	$4\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 66	" "
9. "	$4\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 66	" "
10. "	$4\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 66	" "
11. "	$7\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 40	" "
12. "	$7\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 40	" "
13. "	$7\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 40	" "
14. "	12	"	= 2 "	"	1 : 25	" "
15. "	$4\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 66	" "
16. "	$4\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 66	" "
17. "	$7\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 40	" "
18. "	$7\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 40	" "
19. "	$7\frac{1}{2}$	"	= 2 "	"	1 : 40	" "
20. "	15	"	= 2 "	"	1 : 20	" "

Im Gegensatz zu Phillips wird sogleich mit lebendem Virus begonnen. Die Patienten erhalten demnach im Laufe der Behandlung im ganzen 135 mg Virus fixe, was hinter Phillips mit seinen 165—285 mg und dem verstärkten Högyes-Schema mit 112,5—237,5 mg stark zurückbleibt. Auf die umständliche Methode der Aufbewahrung nach der Originalvorschrift wird verzichtet, da die Verwendungsdauer auf 10 Tage beschränkt ist und auch eine Versendung des Impfstoffes nicht stattfindet. Die Erfolge, die wir in nunmehr fast 3jähriger Beobachtung erzielen konnten, sind in keiner Weise schlechter als früher. Die nicht zu unterschätzenden Vorzüge der Methode bestehen in einem äußerst sparsamen Tierverbrauch und der Möglichkeit, trotzdem einen Vorrat an Virus fixe zu halten, der auch für plötzliche, sehr starke Ansprüche ausreicht; ferner darin, daß die Sterilität bei der Impfstoffherstellung viel leichter zu wahren ist als bei der Pasteur-Methode.

In der Berliner Wutschutz-Abteilung besteht die Stammlösung aus 1 Teil Gehirn und 9 Teilen Glycerin; vor dem Gebrauch wird sie im Verhältnis 1 : 25 mit phys. Kochsalzlösung verdünnt und von dieser Verdünnung nach dem in der nachstehenden Tabelle angegebenen Schema injiziert. Sonst ist die Herstellung des Impfstoffs und seine Aufbewahrung dieselbe wie in Breslau; die Gesamtmenge des einverleibten Virus ist mit 90 mg noch geringer.

Tabelle 7.

Behandlungs- tag	Impfstoffmenge in cem	Behandlungs- tag	Impfstoffmenge in cem
1	0,25	11	1,25
2	0,5	12	1,25
3	0,75	13	1,25
4	0,75	14	2,0
5	1,25	15	0,75
6	1,25	16	0,75
7	2,0	17	1,25
8	0,75	18	1,25
9	0,75	19	1,25
10	0,75	20	2,5

Methode (b) von Remlinger. Während bei den Verfahren von Calmette und Phillips das Glycerin nur die Aufgabe hat, die Virulenz bzw. die immunisierende Kraft zu erhalten, basiert Remlinger (34, 36) unter Verzicht auf jede andere Vorbehandlung ein Verfahren auf der von ihm beobachteten, bereits oben erwähnten Tatsache der plötzlichen Virulenzabschwächung zwischen dem 24. und 27. Tage der Glycerinaufbewahrung. Die Behandlung wird mit einigen Injektionen von mehr als 25 Tagen in Glycerin aufbewahrttem Mark begonnen und mit für Kaninchen virulentem, d. h. weniger als 25 Tage aufbewahrttem Mark fortgesetzt. Die Dauer der Behandlung und das Impfschema sind dieselben wie S. 64.

Verfahren von Ferran. Auf Grund seiner Tierversuche, wonach hohe Dosen von frischem Virus fixe Immunität verleihen, während geringe Mengen — 1 Tropfen und weniger — paralytische Wut hervorrufen sollen, ist Ferran dazu übergegangen, von vornherein große Mengen frischen, in keiner Weise vorbehandelten Markes auch beim Menschen anzuwenden: das ganze Gehirn eines

Virus fixe-Kaninchens wird mit 80 ccm sterilen Wassers emulgiert und davon 15—20 ccm binnen wenigen Tagen dem Patienten subcutan injiziert. 5 tödlich verlaufende Fälle von Impfparalysen aber, die kurz hintereinander bei dieser Methode von Bareggi beobachtet wurden, veranlaßten Ferran zu folgender Änderung seiner „supraintensiven“ Methode: 80 cg Bulbus und 2 g sterilisierter Sand werden im Mörser zu einer feinen Paste verrieben. Dann werden tropfenweise 8 ccm „einer Quecksilber-Salzlösung“ hinzugefügt, die zur Bildung eines Quecksilberalbuminates dient, wodurch der Impfstoff absolut ungefährlich werden soll. Die genaue Zusammensetzung der Lösung ist aber bis jetzt noch nicht bekanntgegeben worden. Die Emulsion wird  $\frac{1}{2}$  Minute zum Absetzen des Sandes stehengelassen, vorsichtig dekantiert und sofort injiziert. Ob in dieser kurzen Zeit tatsächlich auch die feinsten Sandkörnchen sich abgesetzt haben, erscheint sehr zweifelhaft. Die Injektion von Sand aber will uns bedenklich erscheinen. Bei der Verimpfung ist, was Ferran besonders betont, streng darauf zu achten, daß die Impfung subcutan erfolgt, da eine intramuskuläre oder intracutane Injektion zu sehr unangenehmen Folgen führen kann. An 5 aufeinanderfolgenden Tagen werden mit je 3 gleichzeitig an verschiedenen Stellen der Bauchhaut verabfolgten Injektionen von 2 ccm insgesamt 30 ccm des Impfstoffes injiziert. Bei besonders schweren Fällen wird die Kur nach 1—10 Tagen wiederholt.

Die erzielten Erfolge sollen gut sein; dabei ist allerdings zu bedenken, daß Ferran alle Leute, die später als 10 Tage nach dem Biß zu ihm kommen, von der Behandlung ausschließt, ein Verfahren, das zu schärfster Kritik herausfordern muß und abgesehen von seiner Unmenschlichkeit wissenschaftlich auch nicht begründet ist. Weiterhin scheint man sich auf die Ungefährlichkeit des Impfstoffes auch nicht verlassen zu können: Außer der oben schon erwähnten Forderung Ferrans, intracutane oder intramusculäre Injektionen sorgfältig zu vermeiden, sind für den behandelnden Arzt zur Injektion Gummihandschuhe vorgeschrieben, damit er sich nicht mit der Injektionsnadel verletze, was für ihn gefährlich sein könne. Das Verfahren scheint uns daher nicht empfehlenswert zu sein; es ist auch außer in Barzelona nirgends zur Anwendung gekommen.

Methode Puscariu. Zahlreiche Mißerfolge besonders bei den durch Wolfsbisse schwer verletzten Patienten der rumänischen Wutschutzabteilungen führten Babes und Puscariu dazu, ein durch Hitze abgeschwächtes Virus fixe, das die Benutzung großer Dosen gestattet, auszuprobieren. Sie erzielten die Abstufung der Virulenz durch 15 Minuten langes Erwärmen bei verschiedenen Temperaturen. Puscariu stellte den Impfstoff folgendermaßen her: Das ganze Gehirn eines an Virus fixe gestorbenen Kaninchens wird mit 200 ccm 0,8 proz. NaCl-Lösung verrieben und durch ein feines Metallsieb durchgeseiht. Diese etwa 5proz. Emulsion wird in mit Wattestopfen verschlossene Gläser verteilt, von denen jedes ein mit dem Wattestopfen fixiertes kleines Thermometer enthält. Die so vorbereiteten Röhrchen werden dem Dampf eines Wasserbades ausgesetzt, bis die gewünschte Temperatur erreicht ist, auf der sie 15 Minuten lang gehalten werden. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur ist der Impfstoff gebrauchsfertig. Die Dosierung erfolgte zunächst (1896—1908) in der Weise, daß Temperaturen von 80—45° verwendet wurden. Eine Impfserie bestand aus Emulsionen, die auf

80, 75, 70, 65, 60, 55, 50 und 45° erwärmt waren. Je nach der Schwere des Falles wurden 2—4 Serien, und zwar 2—3 ccm pro Dosis verabfolgt. Obgleich die Erfolge mit dieser Art der Behandlung gut waren, sah sich Puscariu durch eine relativ große Anzahl von Impfparalysen (fast  $\frac{1}{2}\%$  der Behandelten) veranlaßt, eine Abänderung der Dosierung vorzunehmen. Es wurden die auf 80, 75 und 70° erhitzten Marksorten weggelassen, die Erhitzung in dem Augenblick, in dem die gemischte Temperatur erreicht wird, abgebrochen und die Konzentration der Emulsion auf 1% herabgesetzt. Das genaue Impfschema ergibt sich aus Tab. 8.

Die Erfolge dieser Methode waren gut. Die Gesamt mortalität betrug in den Jahren 1908—1913 nur 0,07%; die vorgekommenen 3 Todesfälle erfolgten alle während der Behandlung. Impfschädigungen sind nicht mehr beobachtet worden. Das Verfahren hat aber wegen seiner Umständlichkeit und da es keine besseren Ergebnisse aufzuweisen hat, eine weitere Verbreitung nicht gefunden.

Tabelle 8.

Behandlungs- tag	Leichte Fälle		Schwere Fälle		Sehr schwere Fälle	
	Erwärmung auf	Injizierte Menge	Erwärmung auf	Injizierte Menge	Erwärmung auf	Injizierte Menge
1	65°	} 3 ccm	65°	} 3 ccm	65°	} 3 ccm
2	60		60		60	
3	55		55		55	
4	65		50		50	
5	60		65		45	
6	55		60		65	
7	50		55		60	
8	60		50		55	
9	50		45		50	
10	45		45		45	
11			60		60	
12			50		50	
13			45		45	
14						

Methode Babes. Ähnlich, aber noch viel intensiver, ging Babes (3) vor. Er begnügte sich nicht mit der Verwendung des erhitzten Virus, sondern benutzte es in Kombination mit einer intensiven Behandlung nach Pasteur, die übrigens bei leichten Verletzungen allein angewendet wurde. Um von den gewaltigen Mengen von Virus, mit denen Babes arbeitete, eine Vorstellung zu geben, sei hier die genaue Vorschrift wiederholt, nach der ein am Kinn durch 2 tiefe Bißwunden verletzter Mann behandelt worden ist (s. Tab. 9).

Bei dieser „römischen Methode“ sind von 3091 in den Jahren 1903 bis 1905 behandelten Personen 4 (= 0,12%), und zwar während oder innerhalb 14 Tagen nach der Behandlung gestorben, obgleich über die Hälfte der Behandelten schwere Verletzungen an Gesicht und Händen aufwies. Es wird noch besonders hervorgehoben, daß es auf diese Weise bei rechtzeitigem Beginn der Behandlung gelungen sei, die Mortalität der überaus gefährlichen Wolfsbisse von 60% auf 6% herabzudrücken.

Tabelle 9.

(Für den erhitzten Impfstoff wird eine 15proz. Virus fixe-Emulsion verwendet.)

1. Tag	10 g Emulsion auf 80° erhitzt
	10 „ „ „ 75° „
	10 „ „ „ 70° „
	10 „ „ „ 65° „
	10 „ „ von 8 Tage getrocknetem Mark
	10 „ „ „ 7 „ „
2. Tag	10 g Emulsion von 6 Tage getrocknetem Mark
	10 „ „ „ 5 „ „
	10 „ „ „ 4 „ „
	6 „ „ „ 3 „ „
	4 „ „ „ 2 „ „
	3 „ „ „ 1 „ „
3. Tag	20 g Emulsion auf 80° erhitzt
	20 „ „ „ 75° „
	6 „ „ von 3 Tage getrocknetem Mark
	4 „ „ „ 2 „ „
	3 „ „ „ 1 „ „
	2 „ „ „ 0 „ „
4. Tag	20 g Emulsion auf 70° erhitzt
	10 „ „ von 6 Tage getrocknetem Mark
	10 „ „ „ 5 „ „
5. Tag	20 g Emulsion auf 65° erhitzt
	10 „ „ von 4 Tage getrocknetem Mark
	6 „ „ „ 3 „ „
6. Tag	20 g Emulsion auf 60° erhitzt
	4 „ „ von 2 Tage getrocknetem Mark
	3 „ „ „ 1 „ „
7. Tag	20 g Emulsion auf 55° erhitzt
	3 „ „ von 0 Tage getrocknetem Mark
8. Tag	Pause
9. Tag	20 g Emulsion auf 80° erhitztes Mark
	20 „ „ „ 75° „ „
10. Tag	20 g Emulsion auf 70° erwärmtes Mark
	20 „ „ „ 65° „ „
11. Tag	20 g Emulsion auf 60° erwärmtes Mark
	20 „ „ „ 55° „ „
12. Tag	20 g Emulsion auf 50° erwärmtes Mark
	20 „ „ „ 45° „ „
13. Tag	10 g Emulsion von 8 Tage getrocknetem Mark
	10 „ „ „ 7 „ „
	10 „ „ „ 6 „ „
14. Tag	10 g Emulsion von 5 Tage getrocknetem Mark
	10 „ „ „ 4 „ „
	6 „ „ „ 3 „ „
15. Tag	6 g Emulsion von 3 Tage getrocknetem Mark
	4 „ „ „ 2 „ „
16. Tag	4 g Emulsion von 2 Tage getrocknetem Mark
	3 „ „ „ 1 „ „
17. Tag	Pause.

Hierauf noch eine Serie wie jene vom 9. bis 16. Tage, dann 0 Tage getrocknetes Mark und am 27. Tage antirabisches Serum (vgl. Seite 82).

Im Laufe der Jahre ist dieses Verfahren mehrfach geändert worden. Das zur Zeit übliche besteht in der gleichzeitigen Injektion von erhitztem Virus (Gehirn) und getrocknetem Virus (Rückenmark). Die Verwendung von Serum ist stark eingeschränkt und erfolgt nur noch bei sehr schweren Verletzungen, und zwar werden in der Mitte der Behandlung 30—40 ccm, auf zwei Sitzungen verteilt, gegeben. Der erhitzte Impfstoff wird folgendermaßen hergestellt: Eine 1 proz. Emulsion, unmittelbar nach der Tötung des Tieres verfertigt, wird in großen Glaszylindern im Wasserbad erwärmt. Ein in einem wassergefüllten Zylinder befindliches Thermometer zeigt die Temperatur an. Im Augenblick, wo die gewünschte Temperatur von 50, 55, 60 oder 65° erreicht ist, wird die betreffende Emulsion herausgenommen und bis zum nächsten Morgen im Eisschrank aufbewahrt. Das für die Trocknungsmethode bestimmte Rückenmark wird 0—6 Tage in der üblichen Weise über Kal. caust. getrocknet und unmittelbar nach diesem Prozeß verbraucht. Die beiden Impfstoffarten werden nun in der Weise kombiniert, daß die erhitzte Impfstoffemulsion als Verdünnungsflüssigkeit für das getrocknete und zu einer feinen Paste verriebene Rückenmark dient. Es werden zusammen gegeben:

	6 Tage getrocknetes Mark mit auf 65° erhitztem Gehirn						
5 und 4	„	„	„	„	60°	„	„
3 und 2	„	„	„	„	55°	„	„
1 Tag	„	„	„	„	50°	„	„

Auf 2 $\frac{1}{2}$  ccm erhitztes Virus — die in einer Sitzung dem Patienten injizierte Menge — kommen von den 6—3 Tage getrockneten Marksorten 2 mm, von den 2—1 Tag getrockneten 1 mm. Frisches Mark — ohne Zusatz von erhitztem Gehirn — wird als  $\frac{1}{2}$  proz. Emulsion hergestellt. An den meisten Tagen werden 2 Injektionen verabfolgt.

Die Behandlung wird je nach der Schwere der Verletzung individualisiert. Als Muster führen wir 3 Schemata an. Das kürzeste und schwächste (keine erkennbare Verletzung) dauert 6 Tage und sieht folgendermaßen aus:

Tabelle 10.

a) Behandlungstag:	1.	2.	3.	4.	5.	6.							
vorm.		6 <sup>1)</sup>	4	3	6	4	3						
nachm.	5	3	2	5	3	2							
b) Mittelschwere Verletzungen der Hand werden folgendermaßen behandelt:													
Behandlungstag:	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	
vorm.	6	4	2	1	6	4	3	1	6	4	3	1	
nachm.	5	3	1	0	5	3	2	0	5	3	2	0	
c) Für die am schwersten Verletzten (alle Kopf- und Gesichtsbisse) dient folgendes Schema:													
Behandlungstag:	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	
vorm.	6/5 <sup>2)</sup>	3/2	6/5	3/2	1/0	6/5	5/4	4/3	3/2	2/1	1/0	6/5	
nachm.	4/3	1/0	4/3	2/1	0	5/4	4/3	3/2	2/1	1/0	0	4	
Behandlungstag:	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.			
vorm.	4/3	2/1	1/0	6/5	4/3	2/1	1/0	4/3	2/1	0			
nachm.	2	1	0	4	2	1	0	2	1	—			

1) Die Zahlen bedeuten die Tage der Trocknungsdauer des Markes. Das dazugehörige erhitzte Virus ist aus dem unmittelbar davor angeführten Schema zu ersehen.

2) Um schneller zu virulenteren Marksorten zu gelangen, werden je 2 Impfdosen zu gleichen Teilen miteinander gemischt. Die injizierte Menge bleibt die gleiche: 2 $\frac{1}{2}$  ccm.



In der Mitte der Behandlung 30—40 ccm Serum, verteilt auf zwei Sitzungen möglichst an aufeinanderfolgenden Tagen.

Verfahren von Herrmann. Neuerdings wird erhitzter Impfstoff auch von Herrmann (6) verwendet, indem er das Virus als 10proz. Hirnemulsion  $\frac{1}{2}$  Stunde im Wasserbade auf 58—60° erwärmt und nach dem Erkalten  $\frac{1}{2}\%$  Ac. carb. liquef. zusetzt. Diese Stammlösung ist vom 7. bis 40. Herstellungstage verwendungsfähig; im Tierexperiment erwies sie sich noch nach Monaten als wirksam. Zum Gebrauch wird eine 1proz. Verdünnung hergestellt, deren Phenolgehalt entsprechend auf  $\frac{1}{2}\%$  aufgefüllt wird. Die Behandlung der Patienten dauert je nach der Schwere der Verletzung 8—28 Tage. Die tägliche Dosis beträgt  $2\frac{1}{2}$  ccm bei leichteren, 3 ccm bei schwereren Bißwunden. Von einer allerdings noch sehr kleinen Zahl so behandelter Patienten (683) ist bisher keiner an Lyssa gestorben. Im Tierexperiment hat sich der Impfstoff ausgezeichnet bewährt, indem er Kaninchen gegen eine nachfolgende subdurale Infektion mit Sicherheit schützte, wenn die Immunisierung in kleinen Dosen (täglich 2 ccm einer 1proz. Emulsion) über längere Zeit (18 und 24 Tage) erfolgte. Die Immunisierung gelang jedoch nicht, wenn die Vorbehandlung zwar mit großen Dosen (insgesamt 13 ccm 10proz. Vaccine), aber innerhalb weniger Tage erfolgte. Herrmann hält daher auch bei der Behandlung des Menschen eine mit kleinen Dosen arbeitende, aber über längere Zeit hin sich erstreckende Behandlungsart im Gegensatz zu anderen Autoren (Hempt, Alivisatos, Remlinger, Ferran) für die aussichtsreichste.

Teodorascu hält eine Erwärmung des Virus auf 45° für die zur Immunisierung am meisten geeignete, da es bei dieser Temperatur einen höheren immunisatorischen Wert bei gleicher Infektiosität besitzen soll. Das Impfschema, das in 13 Tagen durchgeführt wird, setzt sich folgendermaßen zusammen: 65, 60, 55, 50, 45, 60, 50, 45, 45, 45, 45, 45, 45°; die Injektionen erfolgen teils subcutan, teils intravenös; von 45 schwerverletzten Personen (darunter 9 Wolfsbissen) ist keine gestorben.

Auch Oshida empfiehlt statt der Trocknung Anwendung der Erwärmung auf 50—55° als raschere und ebenso gute Methode der Impfstoffbereitung.

Methode Alivisatos. Ähnliche Erfahrungen mit den gewöhnlichen Behandlungsmethoden gegenüber schweren Verletzungen führten Alivisatos in Nisch zu der Überzeugung, daß die bei diesen Fällen häufig zu beobachtende kurze Inkubation es nötig mache, die lange Zeitspanne, die bei dem gewöhnlichen Verfahren bis zur Ausbildung der vollen Immunität verstreicht, abzukürzen. Um dies zu erreichen, scheint es ihm notwendig, in kurzer Zeit möglichst große Mengen eines Impfstoffes zu injizieren, der in seiner Virulenz abgeschwächt, in seiner immunisatorischen Wirkung aber möglichst wenig beeinträchtigt ist. Alivisatos benutzt als virulenzminderndes Mittel nicht Wärme, sondern Äther, der je nach der Zeit seiner Einwirkung das Virus gar nicht (24—36 Stunden) schädigt, nur abschwächt (48—96 Stunden) oder ganz abtötet (120 Stunden), eine Beobachtung, die schon von Remlinger (23) gemacht worden ist. Nach günstig verlaufenen Vorversuchen an Schafen ging Alivisatos dazu über, neben der gleichzeitig durchgeführten Behandlung nach Högyes außerdem je nach der Schwere des Falles insgesamt bis zu 10 g 82—72 Stunden in Äther getauchten Gehirns während der ersten 13—15 Tage der Behandlung

zu injizieren. Es ist für den Erfolg von ausschlaggebender Bedeutung, daß die Einverleibung des geätherten Impfstoffes in der ersten Hälfte der Behandlungszeit erfolgt. Die Herstellung geschah in der Weise, daß das von den Häuten befreite Kaninchengehirn in sterilisierten Gläsern für die bestimmte Zeit in Äther getaucht wird. Danach wird es verrieben und bis zu einer Verdünnung von 1:20 des ursprünglichen Gewichtes mit Kochsalzlösung versetzt. Die bei jeder Injektion verabfolgte Menge schwankte zwischen 1,5 und 0,5 g Gehirn, die bei subcutaner Injektion anstandslos vertragen wurde. Als Beispiel diene folgendes Schema:

Tabelle 11.

1. Tag	1,5 g Gehirn	84 Stunden in Äther	getaucht
2. „	1,5 „	„ 84	„ „ „ „
5. „	1,5 „	„ 72	„ „ „ „
7. „	1,0 „	„ 72	„ „ „ „
9. „	1,0 „	„ 72	„ „ „ „
12. „	1,0 „	„ 72	„ „ „ „
14. „	0,5 „	„ 72	„ „ „ „
15. „	0,5 „	„ 72	„ „ „ „

Diese Methode ist von Alivisatos selbst, wie er uns mitgeteilt hat, bereits geändert worden und wird zur Zeit in folgender Weise ausgeübt: Das aus dem breit eröffneten Schädel herausgenommene Gehirn wird in Äther getaucht, mit diesem für 72 Stunden in den Eisschrank gestellt und dann so gut wie irgend möglich die graue Substanz isoliert, was selbstverständlich unter strenger Asepsis geschehen muß; auf die Verwendung der weißen Substanz wird, da sie bedeutend weniger virushaltig ist als die graue, verzichtet. Nach sorgfältigem Abdampfen des Äthers wird mit 0,8 proz. Kochsalzlösung eine feine Emulsion im Verhältnis von 1:75 hergestellt, die keine gröberen Partikelchen enthalten darf. Der Impfstoff wird nur unmittelbar nach der Herstellung verwendet und muß daher täglich frisch gemacht werden. Die Dosierung richtet sich nach der Schwere des Falles: bei prognostisch günstigeren werden insgesamt 60, bei sehr schweren Fällen bis 200 ccm injiziert. Die auf einmal zu verabfolgende Dosis, die sich naturgemäß nach der Gesamtmenge richtet, kann anstandslos bis zu 30 ccm betragen, so daß auch bei den schwersten Fällen in spätestens 13 Tagen das Gesamtvolumen injiziert ist.

Alivisatos konnte bei denjenigen Patienten, die 60 ccm Ätherimpfstoff in den ersten 7–10 Tagen der Behandlung erhielten, rabicide Substanzen (siehe S. 82) bereits zwischen dem 16. und 20. Tage nachweisen, während sie bei denjenigen, die die gleiche Menge in 16 Tagen erhielten, erst nach 24 Tagen in derselben Stärke vorhanden waren. Bei denjenigen, die 120 ccm Ätherimpfstoff in den ersten 10 Tagen bekommen hatten, waren Immunkörper schon am 16. Tage nachweisbar; wurde die gleiche Menge Impfstoff aber auf 17–20 Tage verteilt, so traten die Schutzstoffe erst am 21. Tage auf.

Von Einzelheiten der Behandlungsart wäre noch folgendes zu erwähnen: Die Behandlung mit lebendem Virus erfolgt ähnlich dem in Budapest üblichen Schema. Verwendet wird dazu aber nur das Rückenmark. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Schwere des Bisses:

15 Tage bei sehr leichten Verletzungen der unteren Extremitäten, Lecken usw.

18 Tage bei tieferen Verletzungen der Beine und des Rumpfes, leichten Verletzungen der Hand mit Ausnahme der Fingerspitzen,

21 Tage bei Verletzungen der Kniekehle, oberflächlichen Wunden der Fingerspitzen, Lecken im Gesicht,

24 Tage bei tiefen Verletzungen der Fingerspitzen, Gesichts- und schweren Körperverletzungen durch Hunde,

27 Tage bei allen Wolfsbissen.

Dementsprechend ist auch die Gesamtmenge der eingespritzten Äthervaccine verschieden. Es werden gegeben bei einer Behandlungsdauer von:

15 Tagen . . . . .	etwa 60 ccm Ätherimpfstoff
18 „ . . . . .	80 „ „
21 „ . . . . .	100 „ „
24 „ . . . . .	150 „ „
27 „ . . . . .	200 „ „

Außer in den Fällen, in denen der Hund am Leben ist und keine Krankheitserscheinungen zeigt, wo also eine Infektion sehr unwahrscheinlich ist, werden jetzt alle Patienten mit dem Ätherimpfstoff behandelt. Als Beweis für die Erfolge seiner intensiven Ätherbehandlung teilt Alivisatos folgende Vergleichszahlen mit:

Tabelle 12.

Behandlungsmethode	Zahl der Patienten	Absolute Mortalität		Reduzierte Mortalität <sup>1)</sup>	
		abs.	%	abs.	%
I	562	10	1,78	2	0,35
II	624	4	0,64	0	0
III	6846	19	0,27	0	0

Methode I ist verstärkte Högyesbehandlung allein, II dieselbe + mäßige (bis 50 ccm), III dieselbe + große Mengen Äthervirus. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß bei der Methode I keine Wolfsbisse, bei II hingegen 3 und bei III 62 mit 1 bzw. 9 Todesfällen vertreten sind. Weitere statistische Angaben s. S. 114.

Ähnlich günstige Ergebnisse sind auch in Wien beobachtet worden, wo die Verwendung des mit Äther vorbehandelten Impfstoffes für schwere Verletzungen seit 1920 zunächst in Verbindung mit der Pasteurschen Trocknungsmethode, von 1923 ab in Verbindung mit der Högyesbehandlung eingeführt ist. Für die letztere dient wie in Nisch das Rückenmark, das vor der Verwendung durchschnittlich 3—4, höchstens jedoch 10 Tage in verdünntem Glycerin (2 Teile: 1 Teil physiologische Kochsalzlösung) aufbewahrt wird. Die Behandlung mit Äthermark weist jedoch einige Abweichungen von der Originalmethode in Nisch auf. So wird das 72 Stunden im Äther aufbewahrte Gehirn nach diesem Zeitraum in kleine Stücke zerschnitten, zur Abdunstung des Äthers für 1—2 Stunden in den Brutschrank gestellt und darauf in Glycerin bis zu 21 Tagen weiter aufbewahrt. Der Patient erhält an den ersten 6 Tagen der Behandlung täglich 10 ccm einer 10 proz. Verreibung subcutan, und zwar in einer Spritze gemischt mit der fälligen Dosis Högyesimpfstoff. Kinder unter 2 Jahren erhalten die Hälfte. Von den so Behandelten ist bisher keiner gestorben. Wie aber von Schweinburg hervorgehoben wird, werden die Impfungen doch nicht so gut vertragen. Schmerzhaft, tiefe Infiltrationen, Fieber, Urticaria, Magen-Darmsymptome sind fast regelmäßige Folgen. Die Patienten sind häufig bettlägerig und kommen stark herunter. Allerdings gehen diese Erscheinungen 2—3 Tage nach Beendigung der Behandlung ausnahmslos vorüber.

<sup>1)</sup> Wegen des Begriffes „Reduzierte Mortalität“ vgl. S. 117.

Methode von Hempt. Noch einen Schritt weiter geht die Methode von Hempt, bei der ausschließlich mit Äther vorbehandeltes Virus verwendet wird und durch einige wenige Injektionen größerer Mengen eine möglichst schnelle Immunisierung zu erreichen versucht wird. Das Verfahren ist in bezug auf die Dauer der Äthereinwirkung und die Menge des injizierten Impfstoffes von Hempt selbst, wegen vorgekommener Impflähmungen bereits 2 mal abgeändert worden und wird zur Zeit in folgender Weise gehandhabt: Gehirn und Rückenmark der in der Agone getöteten Tiere werden, nachdem sie von den Häuten befreit und ersteres mit stumpfen Instrumenten breit aufgeklappt worden ist, für 96 Stunden in Äther und weiterhin für 20 Tage in Glycerin (30 proz. mit Zusatz von 1% Phenol) gelegt. Am Verwendungstage werden entsprechende Stücke mit Kochsalzlösung zu einer Emulsion 1 : 100 verrieben, die vor Gebrauch durch Gaze geseiht wird. Gehirn und Rückenmark wird getrennt verarbeitet, da letzteres nur für bestimmte Fälle verwendet wird.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Schwere der Verletzung, die Menge des injizierten Impfstoffes nach dem Gewicht des Patienten. Als Beispiel diene das Impfschema der Erwachsenen, d. h. über 40 kg schweren Personen:

Tabelle 13.

Schema . . . . .	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
	(Die Zahlen bedeuten die Anzahl der ccm Impfstoff.)					
1. Behandlungstag . . . . .	5	5	5	5	5	5
2. „ . . . . .	10	10	10	10	10	15
3. „ . . . . .	10	15	20	20	20	20
4. „ . . . . .		20	20	20	20	30
5. „ . . . . .			20	20	30	40
6. „ . . . . .				25	40	40
Gesamtdosis . . . . .	25	50	75	100	125	150
Nachbehandlung . . . . .			25	40	40	40

Es wird angewendet:

- Schema I wenn der Patient mit einem kranken Tier oder Mensch zu tun gehabt hat, bei Belecktwerden auf intakter Haut,  
 „ II bei Gelecktwerden an unbedeckten, aber nicht einwandfrei intakten Hautstellen,  
 „ III bei leichten Verletzungen an Extremitäten und Rumpf ohne Durchtrennung der Haut,  
 „ IV bei Bißverletzungen einfacher Natur an Rumpf und Extremitäten,  
 „ V bei Gesichtsbissen und schweren Verletzungen der Hände,  
 „ VI bei schweren Gesichts- und tiefen multiplen Körperverletzungen.

Bei Schema I—III besteht die erste Hälfte der Injektionen aus Emulsionen von Rückenmark. Die Tagesmenge wird im allgemeinen in zwei Sitzungen, je einer am Vor- und Nachmittag, jeweils an einer Stelle, injiziert; nur wenn es aus äußeren Gründen nicht anders möglich ist, wird die gesamte Tagesmenge in einer Sitzung, und zwar mit einer Injektion, gegeben. Bei den Fällen der Schemata III—VI erfolgt 4 Wochen nach Beendigung der Impfung eine Nachbehandlung von 1, bei besonders schweren Verletzungen auch von 2 Tagen. Die Injektionen werden anstandslos vertragen. Treten irgendwelche stärkere Reaktionen auf, so werden die Einspritzungen 24—48 Stunden ausgesetzt. Unter den bisher 1500 so behandelten Patienten sind 4 Todesfälle zu verzeichnen gewesen von Patienten, die aus anderen Gründen trotz schwerer Verletzungen nur die Hälfte der sonst üblichen Dosis bekommen haben. Bei

der früher üblichen Dosierung (72 Stunden Äthereinwirkung ohne Glycerinaufbewahrung und Gesamtdosis bis zu drei! Gramm Virus fixe) waren zwar die Erfolge bezüglich der Lyssamortalität besser (von 6000 Patienten sind 4 = 0,07% an Lyssa gestorben), jedoch sind einige Fälle von Impfschädigungen vorgekommen, die Hempt zu der oben geschilderten Abschwächung seines Verfahrens veranlaßten.

Verfahren von Pereira da Silva. Veranlaßt durch die günstigen Erfahrungen der eben geschilderten Methoden ist Pereira da Silva zu einem noch intensiveren Verfahren übergegangen. Als Impfstoff dient eine 5proz. Emulsion des 90 Stunden in Äther belassenen Virus fixe-Gehirns. Davon werden täglich an Erwachsene 5, an Kinder 2—3 ccm verimpft. Die Dauer der Behandlung betrug anfangs je nach der Schwere der Verletzung 5—15 Tage, wurde aber dann auf Grund eines Todesfalles an Lyssa auf 20—30 Tage verlängert. Die injizierte Gesamtdosis beim Erwachsenen erreicht demnach die ansehnliche Höhe von 5—7 g (!) Virus fixe-Gehirn. Die bisher vorliegenden Ergebnisse — von 1158 innerhalb zweier Monate behandelten Patienten ist einer gestorben — lassen ein Urteil über die Güte des Verfahrens, insbesondere über seine Unschädlichkeit in bezug auf Impflähmungen, noch nicht zu. Der Autor glaubt allerdings, auf Grund seiner Untersuchungen über die rabcide Kraft des Serums seiner Patienten bessere Resultate erwarten zu dürfen als von den anderen Verfahren. Die Entstehung der antirabischen Substanzen erfolge nämlich nicht nur schneller, sondern erreiche auch höhere Werte und halte bedeutend länger an (vgl. auch S. 86).

Verfahren von Fermi. Schon vor Alivisatos ist Fermi dazu gelangt, durch Zusatz eines anderen chemischen Mittels (Phenol) die Virulenz des Virus fixe zu mindern. Dadurch wird, da dieser Impfstoff längere Zeit haltbar und auch die Dosierung denkbar einfach ist, gleichzeitig eine Versendung ermöglicht, so daß das zeitraubende und kostspielige Reisen der Patienten nach den Wutschutzabteilungen vermieden werden kann. Der Impfstoff besteht aus einer 5proz. Aufschwemmung des Virus Sassari (S. 14) in 0,8proz. Kochsalzlösung unter Zusatz von 1% Phenol. Durch diesen Zusatz wird das Virus avirulent für Infektionen auf subcutanem Wege, aber nicht auf subduralem. Es ist also nicht, wie von manchen Autoren angegeben wird, abgetötet, sondern nur abgeschwächt. Die Verwendungsdauer des gebrauchsfertigen Impfstoffes ist im allgemeinen auf 10 Tage beschränkt, jedoch hat es sich auch noch nach Wochen als voll wirksam und auch völlig steril erwiesen.

Von diesem Impfstoff erhält der Patient, je nach der Schwere der Verletzung und dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginnes, täglich 2 Injektionen von je 3—6 ccm 15—20 Tage hindurch. Von 1053 so behandelten Patienten sind 2 (= 0,18%) gestorben. Seit über 10 Jahren verwendet nunmehr Fermi eine Serovaccine, die aus einem Gemisch von 2 Teilen des eben beschriebenen Impfstoffes mit 1 Teil eines durch Immunisierung von Pferden mit demselben Impfstoff gewonnenen Serums besteht. Da, wie weiter unten gezeigt werden wird, Fermi auf Grund seiner Versuche zu der Überzeugung gekommen ist, daß das antirabische Serum, nach der Infektion angewendet, auch im Tierkörper wirksam ist, so glaubt er zur Unterstützung der aktiven Immunisierung auch die passive, und zwar von Beginn der Behandlung an, anwenden zu müssen, was besonders für Fälle mit kurzer Inkubation von Wichtigkeit sein dürfte.

Das Gemisch kann bereits 1 Stunde nach seiner Herstellung verwendet werden. Die Behandlung mit der Serovaccine besteht aus täglich 2 Injektionen von je 2 ccm (wenn vertragen, die ganzen 4 ccm in einer Sitzung) bei Patienten bis zu 7—8 Jahren, und von je 3 ccm bei älteren. Die Dauer der Behandlung (15—20 Tage) richtet sich nach der Schwere der Verletzung. Mit dieser Methode sind innerhalb der letzten 10 Jahre über 2000, zum Teil sehr spät zur Impfung gekommene Patienten behandelt worden: von ihnen ist kein einziger an Lyssa oder Impfschädigung erkrankt. Die Vorteile des Verfahrens bestehen nach Fermis Auffassung in seiner allen anderen Methoden überlegenen Wirksamkeit, die auch nach monatelanger Aufbewahrung des Impfstoffes voll erhalten bleibt, der vollkommenen Unschädlichkeit, der leichten und billigen Herstellungsart und der Versandfähigkeit, die es gestattet, die Behandlung durch jeden praktischen Arzt ausführen zu lassen.

Das Verfahren würde, wenn es tatsächlich das hält, was Fermi von ihm behauptet, als das beste zurzeit existierende anzusehen sein. Ein abschließendes Urteil läßt sich aber noch nicht fällen. Dazu sind die bisher vorliegenden Zahlen noch zu klein; die mitgeteilten Statistiken Fermis lassen auch nicht erkennen, wie das Material, das er zur Behandlung bekommt, beschaffen ist, wie sich die Patienten auf die einzelnen Rubriken A, B, C, D (s. Seite 116) verteilen, ob viel Gesichtsbisse darunter sind usw. Es ist immerhin auffällig, daß andere Institute, die mit dem gleichen oder einem ähnlichen Verfahren arbeiten, nicht so gute Resultate aufzuweisen haben. Fermi begründet dies allerdings damit, daß sie sich nicht streng an seine Vorschriften gehalten, sondern willkürliche Abänderungen vorgenommen haben.

Methode von Puntoni. Eine derartige Modifikation stammt von Puntoni. Er fand, daß die Virulenz seines Virus, das nicht das in Sassari gewonnene, sondern der alte Pasteurstamm ist, durch verschieden lange Einwirkung des Carbolzusatzes bei 20 und 22° allmählich abgeschwächt wird. Sie ist am 6. Tage bei Prüfung durch subdurale Verimpfung an Kaninchen völlig geschwunden. Diese allmähliche Abschwächung benutzt er nun zur Gewinnung abgestufter Dosen. Er beginnt die Behandlung mit einer 10 Tage alten Vaccine, um allmählich zu einer 1—2tägigen hinaufzugehen. Einzelheiten enthält die nachstehende Tabelle.

Tabelle 14.

(Es werden morgens und abends je 3 ccm einer 5proz. Emulsion injiziert.)

Behandlungstag	Dauer der Carboleinwirkung	Behandlungstag	Dauer der Carboleinwirkung
1	10 Tage	12	6 Tage
2	9	13	5
3	8	14	4
4	7	15	3
5	6	16	2
6	5	17	7
7	4	18	5
8	3	19	4
9	2	20	3
10	8	21	2
11	7	22	2

Bei schwereren Verletzungen wird die Behandlung auf 26 Tage verlängert und durch Hinzufügen von nur einen Tag carbolisiertem Virus noch intensiver gestaltet. Bei Gesichtsbissen findet noch eine weitere Steigerung statt. Die so injizierte Virusmenge ist ganz enorm. Sie steigt von 7 g Nervensubstanz bei der kürzesten Kur bis auf 15 g bei der längsten. Die Erfolge sind nach Mitteilung Puntonis ausgezeichnet, allerdings nicht wie bei Fermi 100 proz.

Methode von Semple. In anderer Weise hat Semple das Verfahren Fermis modifiziert. Eine 8proz. Emulsion mit einem Zusatz von 1% Phenol wird 24 Stunden bei 37° stehengelassen. Danach wird diese Stammlösung vor der Verwendung mit physiologischer Kochsalzlösung auf die Hälfte verdünnt. Das Verfahren bedeutet demnach eine beträchtliche Abschwächung der Originalvorschriften Fermis, womit auch die wesentlich schlechteren Resultate (etwa 1% Mortalität) ihre Erklärung finden dürften.

Verfahren von Krikorian. Eine noch stärkere Abschwächung bedeutet diese Methode, bei der die Stammlösung aus einer 2proz. Virus fixe-Emulsion in 1proz. Lösung von Phenol in Aqua dest. besteht. Diese Stammemulsion wird, bevor man sie zum Versand auf Flaschen abfüllt, mit physiologischer Kochsalzlösung auf die Hälfte verdünnt. Davon werden täglich 14 Tage hindurch 5 ccm injiziert. Auch hier dürfte die Erklärung für die schlechteren Resultate dieselbe wie im vorhergehenden Absatz sein.

Methode von Harris. Dem Zweck der Haltbarmachung des Impfstoffes und der Dezentralisation der Behandlung, wie er von Fermi erstrebt wird, dient auch das Verfahren von Harris, der Gehirn und Rückenmark bei -15° in Kohlensäureschnee gefrieren läßt, den gefrorenen Brei pulverisiert, über Schwefelsäure im Vacuum trocknet und so einen pulverförmigen Impfstoff herstellt, den er in zugeschmolzenen Ampullen aufbewahrt. Das so konservierte Virus ist viele Monate lang haltbar; noch nach 200 Tagen ist es ebenso wirksam wie 2 Tage lang nach Pasteurscher Vorschrift getrocknetes, nach 500 Tagen noch 2 mal so wirksam wie 3 Tage lang getrocknetes. Der geringste Feuchtigkeitsgehalt während der Aufbewahrung zerstört jedoch die Wirksamkeit.

Die Behandlung selbst erfolgt nach folgendem Schema.

Tabelle 15.

(1 Einheit = 0,1 mg Virus fixe.)

Behandlungstag	Zahl der Einheiten	Behandlungstag	Zahl der Einheiten
1	500	6	3000
2	1000	7	3000
3	1500	8	3000
4	2000	9	3000
5	3000	10	3000

Der Impfstoff wird in Amerika fabrikmäßig hergestellt und an jeden Arzt abgegeben. Es erscheint uns jedoch bedenklich, daß dieser vor der Injektion erst die notwendige Menge steril abwägen und die Emulsion herstellen muß. Ob dabei immer die Sterilität gewahrt bleibt, erscheint uns doch fraglich, ganz abgesehen davon, daß nur die wenigsten in der Lage sein werden, derartig geringe Mengen genau genug abzuwiegen.

Nach den Angaben von Harris und D'Aunoy hat sich der Impfstoff in 6jähriger Praxis für die Immunisierung von Menschen wie auch von Tieren gut bewährt. Doch sind die statistischen Angaben u. E. nicht sehr beweiskräftig, da infolge der Dezentralisation sicherlich viele geimpft werden, bei denen die Gefahr einer Lyssainfektion nicht vorliegt, während andererseits wohl auch nicht alle Todesfälle an Lyssa zur Kenntnis der die Erfolge bewertenden Stellen kommen. Daher will es uns scheinen, als ob die Vorzüge der Methode durch die ihnen gegenüberstehenden Nachteile zum mindesten aufgewogen werden nicht übertroffen werden (s. auch S. 124).

Harris hat mit seinem Impfstoff auch eine unmittelbare Immunisierung der Hirnzellen durch direkte Verimpfung untertödlicher Dosen ins Gehirn zwecks schnellerer Immunisierung versucht. Die Versuchshunde wurden dadurch auch tatsächlich gegen eine nachfolgende Infektion unempfindlich. Die von Harris in Betracht gezogene Übertragung dieser Technik auf den Menschen bei Kopf- und Gesichtsbissen in Gestalt intralumbaler Injektionen erscheint uns jedoch, abgesehen von der Schwierigkeit der Technik, mit Rücksicht auf die Frage der Impfschädigung mehr als bedenklich und ist wohl auch noch nicht ausgeführt worden.

Methode von Cumming. Schließlich bleibt von den bei Menschen angewendeten Verfahren noch eins zu erwähnen übrig, das von Cumming (1) angegeben ist. Er ging von der Beobachtung aus, daß das Tollwutvirus abgeschwächt wird, wenn man die Hirnemulsion in Collodiumsäckchen der Dialyse gegen destilliertes Wasser unterwirft. Benutzt wird der Inhalt derjenigen Säckchen, in denen das Virus innerhalb von 24 Stunden abgetötet ist, was durch Tierversuch festgestellt werden muß. Durch Impfung an 12 aufeinanderfolgenden Tagen erhält man dieselbe Wirkung wie durch das Pasteursche Verfahren in 21 Tagen. Die Methode soll sich auch für schwere Verletzungen und spät zur Behandlung kommende Fälle eignen. Zur Beschleunigung kann man dem Virus Formalin zusetzen, wodurch es abgetötet wird. Man dialysiert dann solange, bis die Reaktion auf Formalin negativ ausfällt. Die Emulsion ist 2proz.; davon werden jeden Tag 2 ccm injiziert. Ein so hergestelltes Präparat wird in Amerika von Parke, Davis u. Co. vertrieben.

#### Allgemeines über die Technik der Behandlung.

Für die praktische Ausführung der Impfungen wären, soweit es nicht schon aus dem bisher Gesagten hervorgeht, noch folgende Einzelheiten zu bemerken: Es empfiehlt sich, die für die Impfstoffherstellung bestimmten Kaninchen nicht sterben zu lassen, sondern sie kurz vor dem Tode zu entbluten, da so eine Einwanderung von Bakterien in Gehirn und Rückenmark während der Agone und post mortem am sichersten vermieden wird.

Was die Injektionen selbst angeht, so schreiben, mit ganz geringen Ausnahmen, alle Methoden die subcutane Injektion des Impfstoffes vor. Es sind uns aus der Literatur nur zwei Veröffentlichungen bekannt, in denen eine intravenöse Einverleibung beim Menschen durchgeführt worden ist. 1892 berichtete Krasnitski, daß Wyssokowicz in Kiew in 70 Fällen von ungünstiger Prognose die intravenöse Injektion mit ermutigendem Resultat durchgeführt habe. Neuerdings hat Morison 169 Patienten mit der gewöhnlichen, sonst subcutan gebrauchten, mit 1% Phenol versetzten Emulsion intravenös behandelt, ohne



daß er irgendwelche unangenehmen Folgen beobachtete. Auch Téodorascu wendet die intravenöse Injektion für seinen erhitzten Impfstoff an (s. S. 73). Der Impfstoff muß natürlich frei sein von gröberen Partikelchen. Die intravenöse Behandlung verfolgt den Zweck einer schnelleren Immunisierung; ob dies aber tatsächlich bei der Lyssaimmunisierung dadurch erreicht wird, ist fraglich. Man wird daher doch wohl die ungefährlichere Impfung in das Unterhautzellgewebe vorziehen.

Als Ort der subcutanen Einspritzung hat sich am geeignetsten die obere Bauchgegend erwiesen. Falls diese Lokalisation aus irgendwelchen Gründen (Narben, ausgebreitete Allergie u. a.) nicht zugänglich erscheint, empfiehlt sich die Injektion zwischen die Schulterblätter. Selbstverständlich müssen die Einspritzungen, genau wie die Herstellung des Impfstoffes, unter strenger Asepsis erfolgen. Für jeden Patienten ist eine frisch sterilisierte Kanüle zu verwenden. Für die Desinfektion der Injektionsstelle wird entweder Alkohol oder 5 proz. Jodtinktur benutzt. Nur bei strenger Asepsis lassen sich unangenehme Zwischenfälle mit Sicherheit vermeiden.

---

Wie ungeklärt die Anschauungen über die Wirkungsweise und über die beste Art der Immunisierung noch sind, geht nicht allein aus der überaus großen Zahl verschiedener Immunisierungsmethoden hervor, sondern kommt auch darin zum Ausdruck, daß über die Art der Dosierung zum Teil diametral entgegengesetzte Anschauungen herrschen. So sind Remlinger, Alivisatos und Hempt der Ansicht, man müsse möglichst schnell möglichst große Mengen Impfstoff injizieren, und begründen dies außer mit Tierversuchen auch mit dem frühzeitigen Auftreten rabieider Substanzen im Blut der nach ihren Prinzipien behandelten Patienten; Herrmann hingegen nimmt einen entgegengesetzten Standpunkt ein und glaubt durch tägliche Verabfolgung kleiner Mengen Impfstoff über eine lange Zeit hin die besten Resultate erzielen zu können, was er im Kaninchenversuch bewiesen zu haben berichtet. Ein gleiches behauptet auch Pereira da Silva. Eine andere Verschiedenheit der Anschauungen offenbart sich darin, daß in einem Teil der Verfahren die Dosierungen allmählich immer stärker werden (modifiziertes Högyesschema, Hempt, Harris u. a.), während andere denselben Zyklus mehrere Male wiederholen (Pasteur, Puntoni, Babes), wieder andere auf jede Variation der täglichen Dosen überhaupt verzichten und jeden Tag dasselbe Quantum injizieren (Fermi, Phillips, Protopopoff, Proescher).

Auch über die Notwendigkeit, das Behandlungsschema dem körperlichen Zustand des Patienten und der Schwere der Verletzung anzupassen, bestehen verschiedene Anschauungen. So wird bei den meisten Methoden die Intensität der Behandlung von dem letztgenannten Gesichtspunkt abhängig gemacht. Ob dies aber richtig ist, erscheint uns fraglich. Zwar können wir als sicher annehmen, daß gewisse Verletzungen, wie Kopf- und Gesichtsbisse, als besonders gefährlich anzusehen sind. Aber ebenso wissen wir, daß mitunter auch als harmlos imponierende Verletzungen trotz rechtzeitigen Beginnes der Behandlung zum Ausbruch der Erkrankung führen können. Es erscheint uns daher nicht möglich, von vornherein eine Verletzung mit Sicherheit als leicht anzuzehen; gewiß, in der Mehr-

zahl der Fälle reicht auch die schwächere Behandlung aus, aber die Tatsache, daß dabei Todesfälle zu verzeichnen gewesen sind, die vielleicht durch eine stärkere Behandlung hätten gerettet werden können — einen Beweis dafür kann man natürlich nicht erbringen — läßt es doch als angebracht erscheinen, auch die leichteren Verletzungen ebenso intensiv zu behandeln wie schwerere, ausgenommen vielleicht auf der einen Seite die besonders schweren Zerfleischungen durch Wölfe, auf der anderen die besonders geringen Gefährdungen durch Lecken und ähnliche Fälle, wo keine eigentliche Verletzung vorliegt. Etwas anderes ist es, wenn die Impfstoffmenge, sofern dies wegen ihrer Größe notwendig erscheint, dem Alter oder dem Gewicht des Patienten angepaßt wird. Hiergegen sind wohl keine Bedenken zu äußern, obgleich es sich gezeigt hat, daß gerade Kinder die Impfungen ausgezeichnet vertragen und von Impfschädigungen fast völlig verschont bleiben. Es ist auch verständlich, daß man mit Rücksicht auf die Tatsache, daß mit der Steigerung der Impfstoffmenge die Impfschädigungen zunehmen, bei Neuropathen, die als besonders für diese Erkrankung disponiert gelten, das Impfstoffquantum verringert, wiewohl man dabei Gefahr läuft, aus der Scylla der Impflähmung in die Charybdis der echten Lyssa zu gelangen. Denn sowohl Hempt wie auch v. Genderen berichten, daß mit der Steigerung der Impfstoffmengen zwar die Zahl der Lähmungen in ihren Instituten zugenommen habe, daß aber mit der daraufhin erfolgten Intensitätsminderung der Behandlung ein Anstieg der Lyssa zu verzeichnen gewesen ist, während wiederum Boecker aus den Ergebnissen des Berliner Instituts einen derartigen Zusammenhang verneinen zu können glaubt.

### c) Rabcides Serum.

Wie durch jede aktive Immunisierung, so wird auch durch die Lyssaschutzimpfung eine spezifische Umstimmung des Blutserums hervorgerufen. Bereits 1889 teilten Babes und Lepp mit, daß es ihnen gelungen sei, mit dem Blut immunisierter Hunde andere Tiere gegen eine nachfolgende Infektion zu schützen. Ihre Versuche, die zu den ersten serotherapeutischen überhaupt gehören, hatten folgendes Ergebnis:

1. Von zwei 6 Tage hindurch täglich mit 5 ccm spezifischen Blutes vorbehandelten Hunden starb der eine am 20. Tage nach der subduralen Infektion mit Straßenvirus, der andere überlebte.

2. Zwei in gleicher Weise 7 Tage lang vorbehandelte Kaninchen erlagen 50 bzw. 62 Tagen nach der subcutanen Infektion intercurrenten Krankheiten — wenigstens war mit ihrem Gehirn keine Lyssa mehr zu übertragen —; die Kontrollen gingen nach 19 und 21 Tagen an typischer Tollwut ein.

3. Bei einer Wiederholung dieser Versuche an in der gleichen Weise vorbehandelten Tieren, aber mit einem auf dem Wege der Umwandlung in das Virus fixe befindlichen Virus widerstand kein Tier der Infektion.

4. Zwei Hunde, in der gleichen Weise wie oben geschildert vorbehandelt, wurden den Bissen eines tollwütigen Artgenossen ausgesetzt. Während die Kontrollen typisch verendeten, blieb das eine der vorbehandelten Tiere gesund, das andere ging einen Monat nach der Infektion ohne Wutsymptome ein.

Wirkung des Serums. Babes und Lepp schließen aus ihren Versuchen, daß es möglich sei, mit dem Blut immunisierter Tiere eine Schutzwirkung

gegen Lyssa zu erreichen. 1891 stellte Babes fest, daß, wenn man Serum von einem gegen Lyssa immunisierten Tier mit einer bestimmten Menge Virus fixe im Reagensglas mischt, dieses Gemisch schon nach kurzem Stehen seine Infektiosität völlig verloren hat. Diese Tatsache ist von allen Nachuntersuchern bestätigt worden [Marie (5), Remlinger (9), Schnürer (1), Semple, Poor und Friedmann, Borger, Cornwall und Kesawa Pai u. a.]. Aber nicht nur das Serum immunisierter Tiere zeigt dieses Verhalten, sondern, wie die Untersuchungen von Kraus und Kreissl, Semple, Nikolajewa, Kostrzewski, Alivisatos, Pereira da Silva ergeben haben, ist auch das Serum immunisierter Menschen in der Lage, dieselbe Wirkung auszuüben. Die Wirksamkeit des Serums in vitro ist demnach einwandfrei festgestellt.

Dagegen gehen die Ansichten über seine heilende Wirksamkeit in vivo noch stark auseinander. Während Babes und Lepp aus ihren oben ausführlich geschilderten Versuchen eine solche annehmen, sind die meisten der in dieser Hinsicht von anderen vorgenommenen Experimente negativ verlaufen; eine Wirksamkeit in vivo konnte bei einem sicher wirkenden Infektionsmodus regelmäßig weder bei vorheriger Serumgabe noch, wenn das Virus zwar gleichzeitig, aber örtlich getrennt vom Serum gespritzt wurde, festgestellt werden, gleichgültig ob die Serumanwendung subcutan, intravenös oder intraspinal erfolgte (Kraus und Fukuhara, Marie, Remlinger, Kraiouchkine, Semple, Murillo). Nur wenige haben positive Ergebnisse einer Serumwirkung in vivo berichtet; so Rodet und Galavielle, die fanden, daß bei gleichzeitiger Virus- und Seruminjektion eine Wirkung zu beobachten sei, indem das Inkubationsstadium verlängert werde und die Krankheit meist die paralytische Form annähme. Neuerdings hat Kondo mitgeteilt, daß die vorbeugende Einspritzung von Wutserum bei Meerschweinchen gegen eine nachfolgende Infektion zufriedenstellende Resultate gezeitigt habe. Das Gleiche berichtet auch Nikolajewa, die durch subcutane Injektionen von antirabischem Serum Meerschweinchen gegen gleichzeitige oder bis zu 24 Stunden nachfolgende subdurale Infektion mit 9fach tödlicher Dosis vor der Erkrankung schützen konnte. Pfeiler gelang es, Schafe durch intralumbale Injektion von 20 ccm eines spezifischen Pferdeserums gegen eine 14 Tage später erfolgende Infektion der vorderen Augenkammer unempfindlich zu machen. Die Befunde von Fermi und Repetto, auf die weiter unten noch ausführlich eingegangen wird, nehmen bezüglich des verwendeten Virus (Sassari) wie auch der verwendeten Tierarten (Muriden) eine Sonderstellung ein. Mit den üblichen Testobjekten gelang es Kraus und Holobut nur durch intrakuläre Injektionen eines in vitro stark wirksamen Serums, den Ausbruch der Wut bei corneal infizierten Tieren — aber nur bei diesen — zu verhüten, wenn die rettende Serumdosis gleichzeitig oder höchstens 1—2 Stunden nach der Infektion des Virus verabreicht wurde. Vielleicht ist diese Tatsache mit den besonderen Verhältnissen des Flüssigkeitswechsels im Auge zu erklären, wobei das Serum nur sehr langsam durch die Körperflüssigkeiten verdünnt wird und in konzentriertem Zustande mit dem Virus in längerem Kontakt bleiben kann.

Etwas ähnliches stellte auch Murillo fest; ausgehend von der Überzeugung, daß die Unwirksamkeit des Serums in vivo darauf beruht, daß es im Körper in gar keine oder zu geringe Berührung mit dem Virus kommt, injizierte er das Serum in die Umgebung des N. ischiadicus, während die Infektion in den Nerven

selbst erfolgte. Tatsächlich gelang es ihm dadurch, das Versuchstier zu retten. Im Gegensatz zu diesen vereinzelt und zum Teil auch nicht ganz eindeutigen Versuchen stehen die Behauptungen Fermis, der in zahlreichen Versuchen an Mäusen eine 100proz. Wirksamkeit seines mit dem Virus Sassari hergestellten Serums gegen eine sogar 4 Tage vorher vorgenommene Infektion mit demselben Virus feststellte. Dasselbe gelang Repetto an Ratten mit dem Serum zweier nach der Fermischen Methode immunisierten Hunde, wenn das Serum kurz nach der Infektion gespritzt wurde. Fermi betont aber besonders, daß sich seine Befunde nur auf Muriden und das Virus Sassari beziehen, und erhebt gegen die von verschiedenen Seiten mitgeteilten negativen Nachprüfungen seiner Ergebnisse den Einwand, daß seine Versuchsbedingungen nicht genau eingehalten worden seien. Er lehnt es auch ab, aus seinen Beobachtungen an Mäusen irgendwelche Schlüsse auf andere Tiere oder etwa den Menschen ziehen zu wollen.

Eine Heilwirkung ist bisher nur von Tizzoni und seinen Mitarbeitern Centanni und Schwarz berichtet worden. Sie verwendeten das Blut hochimmunisierter Kaninchen, die sogar eine zur Prüfung ihres Immunitätsgrades am Schluß der Vorbehandlung vorgenommene subdurale Injektion überstanden hatten. Das von diesen Tieren stammende Serum war im Kaninchenversuch sowohl bei intravenöser wie auch intraperitonealer oder subcutaner Injektion gleich wirksam; die Behandlung, täglich 3—5 ccm Serum, insgesamt 11—26 ccm, begann zwischen dem 7. und 14. Tage, nachdem die Tiere mit einem Straßenvirus infiziert worden waren, das bei den Kontrollen in 14—18 Tagen die ersten Krankheitssymptome hervorrief. Bei Beginn der Serumbehandlung waren die Symptome der Wut schon mehr oder weniger deutlich vorhanden. In allen Fällen gingen sie zurück, die Tiere wurden wieder gesund und blieben am Leben. Diese aufsehenerregende Beobachtung ist aber bisher von keiner Seite bestätigt worden.

Ogleich also die Wirksamkeit des rabiciden Serums sich nur auf eine Neutralisierung des Virus *in vitro* erstreckt, eine Heil- oder Schutzwirkung *in vivo* nach allgemeiner Anschauung nicht anzunehmen ist, besitzt es dennoch unstrittig auch für die Therapie eine Bedeutung; durch seine Anwendung ist es möglich, rascher eine Immunität zu erzielen als bei dem gewöhnlichen, rein aktiven Verfahren, indem auf die Virulenz des Virus eine abschwächende Wirkung ausgeübt wird, ohne daß gleichzeitig die immunisatorische Kraft in nachteiligem Sinne beeinflußt zu werden scheint. Ferner soll durch das Serum die Resorption des Antigens erleichtert werden, wodurch die Antikörperbildung beschleunigt wird. Es ist so durch das Serum möglich, von vornherein mit größeren Dosen Virus zu arbeiten, ohne dabei Gefahr zu laufen, schädigend zu wirken. Als Beispiel für die schnelle Wirkung einer derartigen Immunisierung diene die Mitteilung von Remlinger, daß Schafe gegen eine intraokulare Infektion geschützt werden konnten, wenn sie 2—3 Tage nach der Infektion 3 Tage hindurch je 20 ccm eines neutralen Gemisches subcutan erhielten.

Die Anwendung des Serum-Virusgemisches kommt demnach bei der Behandlung des Menschen in erster Linie für diejenigen Fälle in Frage, bei denen ein frühzeitiger Ausbruch der Lyssa zu befürchten steht und eine möglichst rasche Immunisierung erzielt werden soll. Praktische Verwendung hat das Serum in

den Verfahren von Babes, Remlinger, Marie und Fermi gefunden, von denen die drei letztgenannten mit Serum-Virusgemischen arbeiten. Fermi injiziert diese während der ganzen Dauer der Behandlung. Marie benutzt folgende Methode: 2 ccm einer Verreibung von Virus fixe 1 : 10 werden mit 4 ccm antirabischem Hammelserum gemischt. Diese 6 ccm werden nun in 2 Injektionen an verschiedenen Stellen des Körpers an den ersten 4 Tagen der Behandlung täglich injiziert und dann das übliche Impfschema angeschlossen. Babes (3) gibt das Serum allein, und zwar ungefähr in der Mitte der Behandlung (s. S. 71).

In der Praxis spielt die Serumtherapie heute kaum noch eine Rolle. Sie wird eigentlich nur noch von Fermi angewendet. Die Art der Anwendung bei Babes scheint uns völlig zwecklos zu sein. Marie und Remlinger haben sie völlig aufgegeben.

Auch für die Immunisierung von Tieren wird die Behandlung mit dem Virus-Serumgemisch benutzt, da nach Marie und Remlinger 1 oder 2 Injektionen genügen, um bei Hunden einen ausreichenden Schutz zu erzielen. Im Laboratoriumsversuch sind damit auch gute Resultate erzielt worden; über die praktische Anwendung aber liegen keine Berichte vor. Fermi wendet sein beim Menschen übliches Verfahren, entsprechend abgeändert, auch bei Tieren an.

Herstellung des Serums. Die Herstellung des antirabischen Serums kann durch die verschiedenen oben geschilderten Methoden erfolgen. Um aber ein wirksames Serum zu erzielen, ist eine sehr intensive Vorbehandlung nötig. Nach Nikolajewa ergibt die Impfung mit der Carbolvaccine Fermis die besten Resultate, indem mit geringsten Impfmengen höchste Titerwerte erzielt wurden. Tizzoni und Centanni benutzten zur Herstellung ihrer hochwertigen Sera ein durch Magensaft abgeschwächtes Virus. Für die Immunisierung eignen sich alle auch sonst dafür gebräuchlichen Tierarten. Fermi (10) fand die rabicide Kraft des Pferdeserums am stärksten, es folgen Esel, Schafe und zuletzt Hunde. Marie und Remlinger benutzten für ihre Arbeiten Hammel-, Tizzoni und Kraus Kaninchenserum. Die Hauptsache ist ein vorsichtiger Beginn der Behandlung, damit die notwendigen hohen Virusdosen ohne Schaden von den Tieren vertragen werden. Besitzt man bereits antirabisches Serum, so wird man für die ersten Injektionen sich des Serum-Virusgemisches bedienen. Zwei Methoden, die von Marie und von Remlinger, seien ausführlich wiedergegeben: Marie (5) immunisierte seine Hammel, indem er die ersten 2—3 Male Virus mit Serum gemischt und dann 6—8 Wochen lang vollvirulentes Material gab. Jede Woche wurden ungefähr 3 g Virus eingespritzt. Remlinger (9, 13) gibt zunächst 3—4 mal kleine Dosen von Virus intravenös und injiziert dann jedesmal ein ganzes Gehirn in 400 ccm Kochsalzlösung emulgiert, subcutan. Ein brauchbares Serum erhielt er, nachdem 30—40 Gehirne injiziert waren. 10—14 Tage nach der letzten Injektion findet die erste Blutentnahme statt, der im Laufe der nächsten 14 Tage 3 weitere folgen, wobei jedesmal 200 ccm Blut entnommen werden. Nach 14 Tagen Ruhe wird der Entnahmeprozess noch einmal wiederholt und nach einer weiteren Pause von 15 Tagen die Immunisierung von neuem begonnen.

Der geeignetste Zeitpunkt für die Entnahme des Serums wird verschieden angegeben. So hält Babes den 20. Tag nach der letzten Injektion für den besten; Tizzoni und Centanni erhielten die höchsten Werte am 25. Tage, Marie

sowie Remlinger 14 Tage nach Abschluß der Behandlung. Sicherlich ist die Entwicklung der rabiciden Substanzen abhängig von der Art der Immunisierung. Es ist dies auch ganz verständlich: je kleiner die Dosen sind, mit denen man die Vorbehandlung beginnt, und je langsamer man mit ihnen steigt, desto später werden auch die spezifischen Antikörper nachweisbar sein. Bei der Behandlung des Menschen liegen die Verhältnisse ganz ähnlich: Alivisatos konnte bei seinen Patienten zeigen, daß mit der Kürze der Zeit, in der die Gesamtmenge seines Impfstoffes injiziert wurde, wie auch mit der Steigerung der Impfstoffmengen selbst, die Schnelligkeit, mit der die rabiciden Substanzen nachweisbar wurden, zunahm. Während Kraus und Kreissl bei der alten Pasteurmethode erst 14 Tage nach Beendigung, d. h. 5 Wochen nach Beginn der Behandlung eine lyssicide Wirkung des Patientenserums feststellen konnten, war sie bei Alivisatos schon zwischen dem 16. und 20. Impftage vorhanden (vgl. S. 74). Pereira da Silva, dessen Verfahren ja ebenfalls als sehr intensiv anzusehen ist, verglich die Wirkung der Sera verschieden lange behandelter Patienten miteinander. Gegenüber 0,5 ccm einer  $\frac{1}{100}$  Verdünnung des Virus fixe erwiesen sich bereits am 10. Behandlungstage 0,5 und 0,25 ccm Serum als wirksam. Nach 19 Injektionen genügten zuweilen schon 0,125 ccm. Den Höhepunkt erreichte die Menge der rabiciden Substanzen in der 1. bis 4. Woche nach Beendigung der 15–20-tägigen Behandlung. Bei weiteren Untersuchungen stellte er dann fest, daß die Stärke der Impfung auch auf die Dauer der Anwesenheit der spezifischen Antikörper im Blut von Einfluß sei: Bei 5 Injektionen waren sie schon 42 Tage nach Beendigung der Kur verschwunden; bei 10 Injektionen waren sie noch nach 5–6 Monaten nachweisbar.

Es wird also für die Gewinnung tierischer Sera für jede Immunisierungsart der geeignetste Zeitpunkt zur Entnahme besonders festgestellt werden müssen.

Herstellung der Virus-Serummischung. In welchem Verhältnis müssen nun die Mengen des Serums und des Virus zueinander stehen, um einen immunisatorischen Effekt zu erzielen? Über die genaue Auswertung dieser beiden Faktoren wird weiter unten gesprochen werden. Hier nur die allgemeinen Richtlinien. Schon ein neutrales Virus-Serumgemisch soll nach Babes (5) und Remlinger (13) immunisierend wirken. Nach Marie (8) schützt ein neutrales Gemisch bei subcutaner Injektion zwar gegen eine intraokulare, aber nicht gegen eine subdurale Infektion. Krasmitski dagegen sah nach 2–3maliger intravenöser Einverleibung eines neutralen Gemisches keine Schutzwirkung. Um sicher zu gehen, ist es ratsam, mit einem geringen Überschuß von freiem Virus zu arbeiten; dagegen führen Gemische mit einem Überschuß von freiem Serum zu unsicheren Resultaten [Marie (8), Remlinger (13), Fermi]. Eine der letzten Ansicht entgegengesetzte Meinung vertritt neuerdings auf Grund ihrer Versuche Nikolajewa. Sie meint, daß der Überschuß von Serum nichts schadet im Sinne einer Aufhebung der Neutralisation des Virus, sondern sie hält es sogar für möglich, daß es nützlich ist, in den Fällen schlechter Prognose die Dosen des Serums bedeutend zu erhöhen.

Auch die Angaben über die notwendige Bindungsdauer und die wirksamste Temperatur sind verschieden. Babes und Lepp ließen das Gemisch eine Stunde stehen; Marie (5) ist der Ansicht, daß die Bindung sofort vonstatten geht, und daß weder durch Verlängerung der Bindungszeit noch durch Brutschrankaufent-

halt die Resultate beeinflußt werden. Dagegen wird nach Murillo die Neutralisation durch Brutschrankaufenthalt beschleunigt, und nach Kondo ist die optimale Temperatur und Zeit 37° und 2 Stunden. Bei 18—20° ist das gleiche Resultat erst nach 20 Stunden zu erzielen.

Nach Ansicht von Marie ist die Bindung zwischen dem Serum und dem Virus fixe sehr locker, da sie durch Waschen zerstört werden kann. Im Gegensatz zu dieser Anschauung berichtet Nikolajewa, daß das Virus auch nach der Entfernung des Serums durch Waschen avirulent bleibt; die Bindung wäre demnach als fest anzusehen. Die Diskrepanz dieser Anschauungen ist vielleicht auf Verschiedenheiten der benutzten Quantitäten oder der angewandten Technik zurückzuführen.

Wertbestimmung des Serums. Die Wertbestimmung des Serums geschieht in der Weise, daß das Virus im Reagensglas eine Zeitlang der Einwirkung des Serums ausgesetzt wird. Die Prüfung der Wirkung erfolgt durch subdurale Verimpfung auf Kaninchen (Fermi benutzte Mäuse). Das Testvirus muß natürlich in seiner Virulenz bekannt sein, weswegen sich dazu am besten Virus fixe eignet, da das Straßenvirus bekanntlich eine sehr schwankende Virulenz aufweist. Das Virus wird zu einer feinen, gleichmäßigen Emulsion verrieben, aus der etwa vorhandene Gewebsteilchen durch Gaze- oder Papierfiltration entfernt werden. Tizzoni und Centanni nehmen als Einheit für das Virus diejenige Gewichtsmenge der Medulla, welche gerade noch den Tod der Versuchstiere ohne Verkürzung der normalen Inkubation hervorzurufen imstande ist. Marie (8), Remlinger, Kraus (1) u. a. bezeichnen als Einheit 1 ccm einer durch Papierfiltrierten Verdünnung von 1 : 100, wobei selbstverständlich noch eine stärkere Verdünnung (1 : 500) wirksam sein muß. Cumming (1) hat folgenden Vorschlag gemacht: 1 M. L. D. = dos. let. min. wird bestimmt, indem 1 g Gehirn mit der gleichen Menge Sand 5 Minuten lang verrieben wird. Dann fügt man allmählich 100 g physiologische Kochsalzlösung hinzu. Die Emulsion bleibt 24 Stunden zum Absitzen stehen. Hierauf werden von der überstehenden Flüssigkeit 75 ccm abgesaugt und durch den Schleicher-Schüllschen Papierfilter Nr. 595 filtriert. Diese Emulsion wird als 1proz. betrachtet und dann durch weitere Verdünnungen 1 M. L. D. durch subdurale Verimpfung auf Kaninchen festgestellt. Die Auswertung des Serums erfolgt nun so, daß man entweder das Virus konstant läßt und die Menge des zugefügten Serums variiert oder umgekehrt zu einer gleichbleibenden Quantität Serum das Virus in verschiedenen Konzentrationen zusetzt. Ein Serum kann als brauchbar bezeichnet werden, wenn 1 ccm eine Viruseinheit [im Sinne der Auffassung von Marie (5, 8), s. oben] neutralisiert (einfach). Jedoch gelingt es mit den geschilderten Verfahren ohne weiteres, viel stärker wirkende Sera zu gewinnen, 40fach und darüber, von denen also 1 ccm 40 Viruseinheiten und mehr zu binden imstande ist.

Die rabcide Kraft des Serums wird durch eine 1/2stündige Erwärmung auf 80° vernichtet, Temperaturen unter 70° üben auf diese Eigenschaft keinen schädigenden Einfluß aus (Kondo).

Durch Absättigung mit Lyssahirn wird die wirksame Substanz aus dem Serum entfernt, was durch normales Hirn weder der für Lyssa empfänglichen Kaninchen und Meerschweinchen noch des für Lyssa wenig empfänglichen Huhnes oder der unempfindlichen Taube möglich ist (Marie, Friedberger). Die ab-

sättigende Fähigkeit des Lyssahirnes nimmt durch Erwärmen auf 60° ab; bei 100° wird sie völlig zerstört. Ähnlich wirkt auch die Austrocknung: 3tägige setzt die Bindungsfähigkeit des Virus nicht nachweislich herab; 9 Tage lang getrocknetes Mark aber vermag aus dem Serum keine rabicide Substanz mehr zu verankern (Friedberger und v. Eisler).

Spezifität des antirabischen Serums. Antirabische Eigenschaften weist mit wenigen Ausnahmen nach Ansicht der allermeisten Autoren nur das Serum spezifisch vorbehandelter Tiere auf. Nur Evangelista berichtet, daß es ihm gelungen sei, mit 8 ccm normalen Serums 0,5 ccm Virus fixe-Aufschwemmung nach 24stündigem Kontakt bei 37° zu neutralisieren. Die sonst berichteten Ausnahmen von der Spezifität der Rabicidie betreffen Tiere, die gegen Lyssa völlig oder fast refraktär sind. So fanden Kraus und Maresch sowie Marie (5), daß normales Hühnerserum Virus fixe zu neutralisieren imstande ist. Immunisiert man aber die Hühner mit diesem Virus, so verliert ihr Serum diese Fähigkeit. Alte Tauben aber, die sich der Infektion mit Lyssa ähnlich refraktär verhalten wie Hühner, besitzen nach denselben Autoren weder normalerweise noch nach spezifischer Vorbehandlung antirabische Stoffe. Babes gibt an, daß Froschlymphe eine abschwächende Wirkung auf die Virulenz des Virus fixe ausübt, was aber bereits von Högyes angezweifelt worden ist. In zahlreichen Arbeiten hat sich ferner Phisalix mit der Wirkung des Serums verschiedener Kaltblüter beschäftigt. So fand sie, daß Aalserum bei Mischung mit Virus fixe in vitro die Virulenz des letzteren völlig aufhebt, während das Aalgehirn dies nicht vermag. Eine ähnliche Wirkung konnte sie auch für Vipern- und Natternserum nachweisen, das sie dazu benutzte, um mit einem derartigen Serum-Virusgemisch mit Virusüberschuß oder in neutralem Gemisch durch subcutane oder intracerebrale Injektion zu immunisieren. Auch das Igelserum besitzt nach ihren Angaben die gleiche Eigenschaft.

Gegenüber dieser allgemeinen Anschauung, nach der die Immunität gegen Lyssa und die Bildung gegen diese gerichteter Schutzstoffe von einer spezifischen Vorbehandlung abhängig ist, behauptet Fermi (5, 8, 17), experimentell bewiesen zu haben, daß dies auch auf unspezifischem Wege zu erreichen sei. Sowohl durch subcutane Injektion wie auch durch Verfütterung von normalem Lammgehirn gelang es ihm, Mäuse gegen eine nachfolgende Infektion mit Straßenvirus, die teils subcutan, teils intestinal vorgenommen wurde, zu schützen, während die Kontrollen sämtlich eingingen. Diese Befunde wurden von Repetto (1) vollinhaltlich, von Babes und Simici mit der Einschränkung bestätigt, daß eine Immunisierung von Mäusen auf diesem Wege wohl möglich, der Erfolg aber unsicher sei. Kraus und Fukuhara, Kraiouchkine, Remlinger haben die Wirksamkeit normaler Nervensubstanz an Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen und weißen Ratten nicht bestätigen können. In gleicher Weise behauptet Fermi (5) auch durch Immunisierung von Hunden mit normaler Hirnsubstanz ein Serum von antirabischen Eigenschaften gewonnen zu haben, dessen Wirksamkeit an Mäusen mit positivem Ergebnis ausgeprobt worden ist. Auch diese Befunde sind von denselben eben genannten Autoren mit den gleichen positiven bzw. negativen Resultaten nachgeprüft worden. Fermi führt die Differenz der Befunde darauf zurück, daß zur Serumgewinnung Schafe benutzt wurden, bei welcher Tierart er selbst ebenfalls negative Resultate gehabt hat,



und daß zur Prüfung nicht Mäuse verwendet worden sind. Auch glaubt er die Unterschiede auf das benutzte Virus zurückführen zu können (vgl. S. 84).

In weiteren Versuchen unspezifischer Immunisierungen hat Fermi (8) verschiedene Lipide untersucht. Ihre Wirksamkeit geht aus der folgenden Tab. 16 hervor:

Tabelle 16.

Es war wirksam:

a) bei Muriden, die zuvor mit Straßenvirus subcutan infiziert waren:

1. Lecithin . . . . .	in 86%,
2. frisches Eigelb . . . . .	„ 81%,
3. Mischung von Cholesterin und Lecithin . . . . .	„ 70%,
4. getrocknetes Eigelb . . . . .	„ 73%,
5. Bioplastin . . . . .	„ 69%,
6. Cholesterin . . . . .	„ 11%,

b) bei Muriden, die zuvor mit Virus fixe subcutan infiziert waren:

1. Mischung von Lecithin und Cholesterin . . . . .	in 80%,
2. Lecithin . . . . .	„ 12,5%.

Bei Kaninchen und Hunden waren diese Stoffe unwirksam.

Von anderen Körpersäften, die auf ihre rabiciden Eigenschaften geprüft worden sind, wäre noch die Cerebrospinalflüssigkeit zu nennen, die nach Fermi nicht nur bei wutkranken oder immunisierten, sondern auch bei normalen Tieren — untersucht sind Katze und Esel — eine ausgesprochen rabicide Wirkung besitzt.

Erwähnt sei auch noch folgende Beobachtung von Phisalix. Sie immunisierte Kaninchen zunächst gegen das Schleimhautgift des Erdsalamanders und anschließend gegen Viperngift. Damit erzielte sie bei 2 von 3 Kaninchen eine Immunität gegen intracerebrale Infektion mit Virus fixe. Die Immunisierung mit nur je einem der genannten Gifte jedoch blieb wirkungslos.

Über das Wesen des rabiciden Serums läßt sich auf Grund der bisher vorliegenden Beobachtungen zusammenfassend sagen, daß die früher geäußerte Annahme, es handle sich um ein rein „neurotoxisches“, nicht aufrechterhalten werden kann; es ist vielmehr ein spezifisch gegen Lyssa gerichtetes, was daraus hervorgeht, daß

1. das Serum von Tieren, die mit normaler Nervensubstanz vorbehandelt sind, keine antirabischen Eigenschaften zeigt und
2. eine Absättigung des rabiciden Serums nur durch Virus fixe-haltige, aber nicht durch normale Nervensubstanz möglich ist.

Seinem ganzen Verhalten nach scheint das antirabische Serum nichts anderes als ein bactericides im Sinne R. Pfeiffers zu sein.

#### d) Komplementbindungsversuche.

Bekanntlich läßt sich bei einer großen Reihe von Infektionskrankheiten das Serum infolge seiner spezifischen Veränderungen auch zu diagnostischen Zwecken verwenden. Es ist dies auch für Lyssa versucht worden, aber erst in letzter Zeit scheint man brauchbare Methoden gefunden zu haben, die allerdings erst in vereinzelten Versuchen erprobt worden sind. Verwendet wurde fast ausschließlich die Komplementbindung nach Bordet und Gengou. Als Antigen dienten auf verschiedene Weise gewonnene Extrakte aus dem Gehirn wutkranker Tiere. Das spezifische Serum lieferten hochimmunisierte Tiere und vorbehandelte Menschen.

Die Reaktion erwies sich aber als unspezifisch, da auch mit Extrakten aus normalem Hirn positive Reaktionen erzielt wurden (Heller und Tomarkin, Friedberger, Baroni, Ciuca und Jonescu-Mihaiesti, Donati und Satta, Berry und Mann, Kozewaloff, Kostrzewski, Centanni, Moses, Cornwall, Horowitz - Wlassowa). Dobrowolskaja fand, daß sogar das Serum normaler Tiere, wenn es auf der Höhe der Verdauung entnommen wurde, und besonders wenn die Tiere mit einer Fettkost ernährt wurden, eine Hemmung bewirkte. Dagegen behauptet Bertarelli, spezifische Komplementbindung erzielt zu haben. Nedrigailoff und Sawtschenko benutzten als Antigen Extrakte aus Speicheldrüsen wutkranker Hunde und Menschen, da sie, wohl nicht mit Unrecht, die unspezifischen Bindungen darauf zurückführten, daß bei der Immunisierung mit Virus fixe eine Sensibilisierung nicht nur gegen den Wuterreger, sondern auch gegen das mitinjizierte Organeiweiß erfolge. Daß eine derartige Sensibilisierung gegen das gleiche Organ auch artfremder Tiere tatsächlich erfolgt, haben neuerdings Biberstein und Lubinski vermittels der Intracutanreaktion bei den Patienten der Breslauer Wutschutzabteilung nachweisen können. Durch Ausschaltung dieser Fehlerquelle haben Nedrigailoff und Sawtschenko eine spezifische Komplementablenkung erreichen können. Speicheldrüsen von Virus fixe-Tieren eignen sich nach denselben Autoren nicht zur Herstellung des Antigens, da, wie sie gefunden haben, es nur selten zu einer Einwanderung des fixen Virus in dieses Organ kommt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Horowitz - Wlassowa. Eine spezifische Komplementbindung ist zu erzielen 1. mit dem Serum von Kaninchen, die intravenös mit Speicheldrüsenextrakt toller Tiere vorbehandelt sind, bei Verwendung eines virushaltigen Hirnextraktes als Antigen; 2. mit dem Serum von Kaninchen, die mit Virus fixe subdural infiziert oder intravenös immunisiert sind, bei Verwendung eines Speicheldrüsenextraktes als Antigen. Die subcutane Vorbehandlung genügt zur Erzeugung nachweisbarer komplementbindender Stoffe nicht, was sowohl im Tierversuch als auch im Serum der behandelten Patienten gezeigt werden konnte. Nach Zell, der ebenfalls Speicheldrüsenextrakt als Antigen und Serum mit Straßenwut infizierter Tiere benutzte, gibt die Komplementbindungsreaktion positive Resultate sogar schon vor Auftreten der klinischen Symptome.

Kraus und Takaki ist es gelungen, durch subcutane Injektion steigender Dosen von Virus fixe ein Kaninchenserum zu erzeugen, das mit einem Coctoantigen aus Lyssahirn spezifische Bindungen sowohl mit Virus fixe wie mit Straßenvirus gibt. Alle Kontrollen mit Normalserum, mit dem Serum von Tieren, die mit normalem Gehirn immunisiert waren, mit Normalantigen und mit anderen Virusarten waren negativ. Die Herstellung des Antigens erfolgt folgendermaßen: 10 Tage in 50% Glycerin aufbewahrtes Gehirn wird als 10proz. Emulsion  $\frac{1}{2}$  Stunde im Wasserbade gekocht, 12—14 Stunden in den Eisschrank gestellt, dann scharf zentrifugiert und die überstehende, opaleszierende Flüssigkeit verwendet.

Wie aber Kraus in einer neuerlichen, gemeinsam mit Michalka herausgegebenen Mitteilung berichtet, ist die Spezifität der Reaktion insofern nicht gewahrt, als die Coctoantigene von Staupevirus mit Lyssaimmunserum ebenfalls Bindungen ergeben, was den Wert der Reaktion natürlich völlig illusorisch macht, da gerade diese Krankheit recht häufig zu Verwechslung mit Lyssa Anlaß gibt.

Dieser Fehler wird jedoch vermieden, wenn man einen Glycerinextrakt aus Virushirn als Antigen benutzt. Der Extrakt wird entweder als 10% Hirnemulsion oder durch Einlegen ganzer Gehirnstücke in 50% Glycerin hergestellt. Ersterer ist bereits nach 24 Stunden brauchbar, wenn die Flüssigkeit unterdessen klar geworden ist, und hält sich 4 Wochen; letzterer ist erst nach mehreren Tagen wirksam.

Die Ablesung der Resultate darf erst nach 24 Stunden erfolgen, da sich bis dahin unspezifische Hemmungen gelöst haben, während allein die lyssaspezifischen erhalten bleiben.

Zu erwähnen wäre noch eine Mitteilung von K o s t r z e w s k i; er fand, daß bei den nach Pasteurscher Methode behandelten Patienten (sehr intensives Schema) die Komplementbindung stärker war als bei den nach Högyes behandelten und schließt daraus, daß letztere Methode dem ersteren Verfahren unterlegen sei, obgleich er selbst das Auftreten unspezifischer Reaktionen auch bei seinen Untersuchungen zugeben muß. Es ist unserer Ansicht nach nicht zulässig, bei der Lyssa aus der Stärke der Serumreaktion einen Schluß auf die Güte des Immunisierungsverfahrens zu ziehen, da bei diesem Verfahren die Menge des eingebrachten Eiweißes wahrscheinlich eine viel größere Rolle für die Reaktion spielt als der Erreger selbst.

Mittels des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens versuchte Wohl eine serologische Diagnose der Lyssa zu ermöglichen. Er fand, daß Serum von mit Wutvirus subdural infizierten Kaninchen vom 3. Tage an stark abbauend auf Wuthirn wirkt; es baut allerdings auch, aber in geringerem Maße, Placenta, Thyreoidea und Nebennieren ab, und auch Serum von unbehandelten Tieren wirkte abbauend auf Wuthirn und Placenta. Nichtsdestoweniger glaubt er, seiner Methode diagnostische Bedeutung zuerkennen zu dürfen, was man aber füglich bezweifeln darf (vgl. auch C e v o l o t t o und A v e z z u s Versuche mit der „Enzymreaktion“, S. 61).

Nach dem eben Ausgeführten sind die bisher versuchten Methoden einer serologischen Lyssadiagnose noch in keiner Weise so weit fortgeschritten, daß sie praktisch verwendbar wären, was um so mehr zu bedauern ist, weil wir doch in einem, wenn auch geringen Prozentsatz mit einem Versagen des Nachweises durch Negrische Körperchen rechnen müssen und auch der Tierversuch mitunter im Stiche läßt, ganz abgesehen davon, daß letzterer auf jeden Fall eine geraume Zeit in Anspruch nimmt, während eine serologische Diagnose binnen wenigen Stunden Auskunft geben würde.

#### e) Antilyssin.

Marie (4) gewann aus dem Gehirn eines an Wut verstorbenen Menschen durch einen Druck von mehreren hundert Atmosphären einen Preßsaft, der, getrocknet und dann zu einer sterilen Aufschwemmung verarbeitet, Virus fixe zu neutralisieren vermochte. Marie nannte diese Substanz Antilyssin. Sie ist für Tollwut spezifisch und ist auch in dem Gehirn Gesunder vorhanden. Beim gesunden Menschen und Tier findet sie sich nur in geringer Menge, stärker bei an Wut verstorbenen, am stärksten bei immunisierten Tieren. Durch Erwärmung auf 80 und 100° geht ihre Wirksamkeit nicht verloren. In vivo steigert sie die Empfänglichkeit für Lyssa.

#### f) Chemotherapeutische Vorbehandlung.

An dieser Stelle sei auch noch der angeblich mit Erfolg ausgeführten Versuche Erwähnung getan, durch Vorbehandlung mit Chinin Lyssa zu verhüten

(Moon). Eine Nachprüfung durch C u m m i n g (2), F r o t h i n g h a m und H a l l i d a y, vorgenommen an Kaninchen, durch K r u m w i e d e und M a n n, vorgenommen an Hunden, hat aber keine Bestätigung ergeben. Die von den letztgenannten Autoren beobachtete Verlängerung der Inkubation wird auf die auch natürlicherweise vorkommenden Schwankungen zurückgeführt. Moon selbst gibt in einer späteren Arbeit zu, daß ihm eine Wiederholung seiner erfolgreichen Versuche nicht mehr geglückt sei; nur eine Verlängerung der Inkubation wäre erkennbar gewesen. Bei zwei menschlichen Wutfällen war von einer Wirkung der Chinintherapie nichts zu bemerken.

Über Versuche mit Arsenophenylglycin berichten Friedberger und Sachs, daß es ihnen mit diesem in vitro unwirksamen Präparat gelungen sei, in 2 Fällen bereits deutlich ausgesprochener Lyssa Kaninchen zu heilen. Dieser vereinzelte Erfolg — 38 andere, in gleicher Weise behandelte Kaninchen gingen an Tollwut ein — beruht nach Ansicht der Autoren auf einer besonders günstigen Infektionsbedingung und einer besonderen Ungiftigkeit der benutzten Nummer des Präparates, die es gestattete, sehr große Mengen zu injizieren.

Zur Unterstützung der Vaccinationstherapie schlägt J. Koch eine protrahierte Jodmedikation vor. Die Jodkur wird in der Weise durchgeführt, daß die Patienten während der drei Wochen der Behandlung 3 mal täglich eine Dijodylkapsel nehmen. Unter Umständen wird die Jodkur nach 8—14tägiger Pause ein oder mehrere Male wiederholt. Koch sieht zwar die Wirkung nicht als eine spezifische, den Lyssaerreger direkt angreifende an; er glaubt vielmehr, daß das Jod auf das krankhaft veränderte Gewebe, auf die kleinen disseminierten Herde, in denen der Erreger während der Inkubationszeit sein Dasein fristet, wirkt. Das Jod verschlechtere durch Beseitigung des pathologisch veränderten Gewebes die Existenzbedingungen für das Virus, so daß es dann leichter den bactericiden Kräften des Organismus erliegt.

#### g) Allergische Reaktion.

Im allgemeinen verläuft die antirabische Kur ohne besondere Störung. Die von den Patienten häufig bereits in den ersten Tagen der Behandlung geäußerten Klagen über Kopfschmerzen, Mattigkeit und sonstige leichte Beschwerden allgemeiner Natur sind wohl mehr auf die durch die Bißverletzung und die Kur bedingten seelischen Aufregungen zurückzuführen, als auf die Impfung selbst. Größeres Interesse aber beanspruchen die in der zweiten Woche der Behandlung zu beobachtenden lokalen Reaktionen an den Impfstellen. Diese sind Allergieerscheinungen, bedingt durch die wiederholte Injektion artfremden Eiweißes. Die Auffassung von Kühne, daß es sich um eine durch mit dem Impfstoff einverleibte Bakterien hervorgerufene Entzündung handelt, ist in keiner Weise stichhaltig und vollkommen abzulehnen, wie sich aus den Arbeiten von Lubinski (2) und Isabolinsky (2) ergibt. Die Erscheinungen pflegen zwischen dem 7. und 10. Tage der Behandlung aufzutreten und flauen dann allmählich ab. Prausnitz beobachtete 2 Fälle, die am 8. Behandlungstage eine starke Allergie von typischem Verlauf bekamen. Nach einem Jahr bzw. 1½ Monaten kamen die Patienten abermals zur Behandlung und diesmal trat eine beschleunigte Reaktion auf, d. h. die allergischen Erscheinungen traten bereits wenige Stunden nach der ersten Spritze auf, waren am 2. Tage auf der Höhe und verschwanden bereits

nach einer Woche. Die Intensität dieser allergischen Reaktion ist sehr verschieden. In vielen Fällen fehlt sie überhaupt, manchmal macht sie sich nur durch leichtes Jucken und Brennen bemerkbar, in anderen Fällen kommt es zu ausgedehnten Rötungen und Infiltrationen, ja auch zu schmerzhaften Anschwellungen der regionären Lymphdrüsen. Nur wenn die Erscheinungen besonders stark sind, ist eine Behandlung mit feuchten Umschlägen nötig. Besonders scheinen Personen mit starkem Fettpolster dafür prädisponiert zu sein. Bei dem Zustandekommen der Reaktion spielt wohl auch die Menge des einverleibten Antigens eine Rolle, da auf der Breslauer Wutschutzabteilung seit Einführung der Dilutionsmethode und der damit verbundenen starken Verminderung der injizierten Eiweißmenge die Erscheinungen bedeutend seltener und schwächer geworden sind, als sie vorher beim Pasteurschen Verfahren waren. Nach wenigen Tagen klingt die Reaktion ab und tritt bei den letzten Injektionen kaum noch in Erscheinung. In sehr seltenen Fällen sind urticarielle Exantheme beobachtet worden, die eine symptomatische Behandlung erforderten und nach Benutzung der Impfkur verschwanden.

#### h) Impfschädigungen.

Aber abgesehen von diesen vom Standpunkt der gesundheitlichen Beeinträchtigung des Patienten belanglosen Vorkommnissen sind auch Störungen ernsterer Art beschrieben worden, die, als postvaccinelle Lähmung bekannt, in ihrer Ätiologie auch heute noch nicht völlig geklärt sind. Die ersten Erkrankungen dieser Art wurden schon bald nach der Einführung der Schutzimpfung beobachtet; sie wurden aber von Pasteur, der deswegen heftig angegriffen wurde, als „fausse rage“, als durch die Impfung abgewandelte echte Lyssa angesehen. Pasteur blieb von der Unschädlichkeit seines Verfahrens fest überzeugt.

Klinisches Bild. Die klinischen Erscheinungsformen zeigen die verschiedenartigsten Krankheitsbilder; von der leichten, mit Parästhesien verbundenen Schwäche der Beine und der einfachen Facialisparesie bis zu den schwersten, rapid fortschreitenden Lähmungen aller Extremitäten und der Atemmuskulatur kommen alle Zwischenstufen vor.

Die Inkubationsdauer — soweit man von einer solchen sprechen kann, da es sehr zweifelhaft erscheint, ob es sich überhaupt um eine Infektion handelt — ist im allgemeinen kürzer als bei echter Lyssa. Berechnet vom Tage des Bisses an, traten 89,4% innerhalb der ersten 30 Tage auf. Der späteste Erkrankungs-termin sind 100 Tage nach dem Biß. Eine noch größere Einheitlichkeit gibt die Berechnung vom Behandlungsbeginn an. Hier liegen alle Fälle innerhalb der ersten 30 Tage; 88% sogar innerhalb der ersten 20. Der früheste Tag der Erkrankung ist nach Simon der 7.<sup>1)</sup> Tag der Behandlung, der späteste 7 Tage nach Beendigung der Schutzimpfung. Busson berichtet neuerdings, daß im Wiener Institut 4 Fälle beobachtet worden sind, die erst 18—23 Tage nach Beendigung der Impfung erkrankten.

Die Prodromalerscheinungen bestehen bei den ernsteren Fällen fast regelmäßig in großer Unruhe, Schlaflosigkeit, gedrückter Gemütsstimmung, allge-

<sup>1)</sup> Nach Brault zuweilen der 5. Tag.

meiner Mattigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen. Zuweilen ist auch Fieber beobachtet worden, während andere Fälle normale Temperaturen aufwiesen.

In den leichtesten Fällen kommt es nur zu einer Facialisparese, ein- oder seltener doppelseitig (beschrieben von Gibier, Babes, Kozewalow, Heymann Nyland, Papamarku, Jochmann, Schweinburg u. a.), die gewöhnlich nach kurzer Dauer, 8—14 Tagen, wieder verschwindet und nur manchmal länger anhält, vereinzelt allerdings durch ihre Hartnäckigkeit auffällt. Besonders in sehr leicht verlaufenden Fällen dürften diese Facialisparesen viel häufiger sein, als in der Literatur angegeben ist. Manchmal kommt es auch noch zu einer Mitbeteiligung anderer Hirnnerven, wie des Glossopharyngeus, Vagus, Hypoglossus, Abducens, Oculomotorius. Natürlich kann die Neuritis des Nervus facialis auch unter Miterkrankung verschiedener Extremitätennerven vor sich gehen, wie es von Borger, Pfeilschmidt, Jochmann und Papamarku geschildert worden ist.

Bei weitem am häufigsten aber sind die in der Literatur vorliegenden Beobachtungen über Erkrankungen des Rücken-, speziell des Lendenmarkes. Jochmann beschreibt sie folgendermaßen: Neben den obengenannten Initialerscheinungen finden sich ischiasähnliche Schmerzen in der Hüfte und in der Kniekehle und positives Lassèguesches Phänomen. Die Kranken können sich nur mit Mühe auf den Beinen halten, taumeln hin und her und machen einen ataktischen Eindruck. Die Sensibilität verhält sich dabei verschieden. Einzelne Fälle zeigen gar keine objektiven Störungen, andere völlige Analgesie und Störungen der Temperaturempfindung; die Patellarreflexe sind gewöhnlich erhalten, Bauchdecken- und Cremasterreflexe können fehlen. Diese Störungen verschwinden oft nach mehreren Tagen. Zuweilen tritt auch schnell vorübergehende Blasen- und Mastdarmschwäche in Gestalt von Urin- und Kotverhaltung auf. Häufiger sind jene Fälle beschrieben, wo es akut zu Paraplegien der unteren Extremitäten kommt. Es stellt sich eine Parese der Beine ein, die schnell zur völligen Lähmung führt. Der Prozeß kann hierauf beschränkt bleiben und in kurzer Zeit vollkommen ausheilen. In der Regel aber steigt die Erkrankung im Rückenmark auf. Es kommt zur Blasen- und Mastdarmlähmung. Urinretention und infolgedessen notwendiger Katheterismus führen zuweilen zu Cystitis. Die Sensibilitätsverhältnisse sind verschieden. Parästhesien, pelziges Gefühl, Kribbeln usw. sind fast immer vorhanden, sonst aber können objektive Veränderungen fehlen. In anderen Fällen finden sich Anästhesien für alle Qualitäten, die oft weit hinauf reichen. Auch das Verhalten der Reflexe ist nicht einheitlich. Durch Decubitus und nachfolgende Sepsis kann es in manchen Fällen zu tödlichem Ausgang kommen. Häufiger aber ist der Verlauf günstig, indem der Prozeß in umgekehrter Richtung, wie er begonnen hat, ganz allmählich wieder abklingt; es kommt zur *restitutio ad integrum*; aber die Heilung dauert Monate.

In seltenen Fällen beginnt die Erkrankung in den oberen Teilen des Rückenmarkes mit Lähmung der oberen Extremitäten. Sie kann darauf beschränkt bleiben, sie kann sich jedoch auch nach oben und unten fortpflanzen.

Die unangenehmste Form aber stellen die Fälle dar, in denen sich das Bild einer aufsteigenden Lähmung im Sinne einer Landry'schen Paralyse entwickelt. Nach vollkommener Lähmung der Beine treten Paresen der Rumpfmuskulatur auf, die auf die Arme übergreifen. Auch hier gehen Parästhesien, Kribbeln, lanzinierende Schmerzen dem Eintritt der Lähmung voraus. Dazu treten oft

bulbäre Symptome; häufig sind Facialislähmungen, dann aber auch Lähmungen der äußeren Augenmuskeln. Zuweilen sind auch meningeale Reizerscheinungen zu beobachten. Auch Sprachstörungen sind berichtet worden. In einem Teil der Fälle ist der Ausgang günstig, bei einem beträchtlichen Prozentsatz aber geht der Prozeß auf die Atemmuskulatur über, und Zwerchfelllähmung, Parese der Brustmuskeln führen unter Erstickungserscheinungen den letalen Ausgang herbei (Forschbach, Goldberg und Oczesalski, Rendu, Bareggi, Chmielewski und Skschivan, Kozewalow, Lubinski, Schweinburg, Papamarku, Koch (3), Jochmann, Quast, Kraus, Boecker u. a.).

Einige wenige Fälle sind beschrieben worden, bei denen die für die Krankheit charakteristischen Lähmungen zurücktreten hinter krampfartigen Zuständen, die das Bild beherrschten und auffallend an die Lyssa und nicht an postvaccinelle Lähmungen erinnerten (Busson). Als Beispiel führt dieser Autor 2 Fälle aus der Arbeit von van Genderen und einen selbstbeobachteten Fall an. Die beiden ersten betrafen 1. einen Knaben, der von einem angeblich nicht toten Affen gebissen, zuerst Krämpfe bekam und unter *cri cérébral* zusammenstürzte, nachdem er in auffallender Weise herumgelaufen war, und 2. einen von einem sicher toten Hund an der Hand verletzten Soldaten, bei dessen Erkrankung motorische Unruhe, Aufregungszustände, sowie Stöhnen und Schreien im Vordergrund standen. Der von Busson selbst beobachtete Fall war ein 15jähriges Mädchen, bei der eine Infektion mit Straßenwut absolut sicher auszuschließen war. Dieses Mädchen erkrankte 3 Wochen nach durchgeführter Impfung unter Erscheinungen, die sich klinisch als hohes Fieber, Opisthotonus und schwerste Krämpfe der Extremitäten äußerten; Patientin stöhnte und schrie; die Krämpfe dauerten an und konnten durch Bewegung oder Berührung, ja sogar Geräusche ausgelöst werden.

Van Genderen sieht ihre beiden Fälle als Paralysen an, Busson faßt sie als Übergänge von der Paralyse zur echten Lyssa auf. Beide Autoren stützen ihre Ansicht hauptsächlich auf den Nachweis von *Virus fixe* im Gehirn der Patienten, das sie als ätiologisches Moment ansprechen. Letzteres ist aber, wie weiter unten ausführlich dargestellt werden wird (s. S. 101), nicht als erwiesen anzusehen.

Wir können jedoch Zweifel besonders an der Bussonschen Auffassung nicht unterdrücken und haben in Fall 2 und 3 Bedenken, ob es sich überhaupt um Folgeerscheinungen der Impfung handelt. Was den Fall 1 anbetrifft, so finden sich im Originalbericht als erste Symptome Fieber, Erbrechen, Harnretention und Schwinden der Patellarreflexe angegeben. Erst am 2. Tage stellen sich plötzlich Krämpfe in den Armen, starke Unruhe und Symptome von Meningitis ein, denen abends Koma und Exitus folgt. Eines der charakteristischen Symptome, die sehr früh einsetzende Blasenlähmung, ist demnach anscheinend von Busson übersehen worden, zum mindesten bewertet er sie geringer als die anscheinend nur kurz dauernden und auch nicht näher beschriebenen Krampfanfälle in den Armen, die u. E. auch gar nicht zum Symptomkomplex der echten Lyssa gehören. Im Fall 2 stammt die Verletzung von einem sicher toten Hund. Der Sitz des Bisses (Hand) ist als verhältnismäßig gefährlich anzusehen, besonders da die Behandlung erst am 4. Tage nach der evtl. Infektion begonnen wurde. Es erscheint uns daher als möglich, daß es sich um eine atypisch verlaufende echte Lyssa gehandelt hat. Bis auf das Fehlen der Wasserscheu sprechen alle angegebene

nen Symptome durchaus dafür; auch die Inkubationszeit paßt für diese Auffassung. Das Fehlen Negrischer Körperchen beweist gar nichts gegen Lyssa; aus eigener Erfahrung wissen wir, daß dies bei immunisierten Patienten recht häufig der Fall ist; und der mangelnde Nachweis von Straßenvirus könnte, wie Busson selbst angibt, vielleicht dadurch erklärt werden, daß das im Zentralnervensystem vorhandene Virus fixe, das im Tierversuch rascher wirksam ist als das Straßenvirus, letzteres überlagert und so dem Nachweis entzieht. Im 3. Fall ist allerdings eine Infektion durch Straßenvirus absolut ausgeschlossen. Aber wie im Krankenbericht angegeben wird, lautete die klinische Diagnose: Tetanie? Poliomyelitis anterior acuta? Letzteres ist auch die vom Pathologen angegebene Diagnose. Daß das Krankheitsbild nicht dem Typus dieser Erkrankungen entsprach, kann man ebenso für die Impflähmung behaupten, gegen welche auch die bisher noch nicht beobachtete lange Inkubationsdauer spricht. Wir möchten es daher zum mindesten als sehr zweifelhaft ansehen, ob diese 3 Fälle tatsächlich, wie es Busson tut, eine besondere Gruppe darstellen und als eine Übergangsform der Impfparalysen zur echten Lyssa aufzufassen sind.

Den soeben geschilderten Krankheitsbildern steht eine andere, allerdings noch seltenere Gruppe rein psychischer Störungen gegenüber, die bisher noch wenig beobachtet worden ist. Von den zu Beginn der Behandlung öfters zu bemerkenden leichten Störungen der Psyche ist bereits weiter oben gesprochen. Ernstere Erkrankungen dieser Art im Gefolge der Schutzimpfung sind bisher nur von Heydenreich, Hübner und Pelsler mitgeteilt worden; die Gesamtzahl der bisher bekannten Fälle beträgt 10. Der einzig letal verlaufene ist der Fall von Heydenreich, bei dem die psychischen Störungen mit Lähmungserscheinungen kombiniert waren. Pelsler gibt über diesen Fall folgenden zusammenfassenden Bericht:

Eine 45jährige Magd, vorher psychisch normal, erkrankt nach Hundebiß „mit fraglicher Infektion“ am 6. Impftage unter Schwäche der Beine, Schmerzen an den Injektionsstellen, Übelkeit, Anorexie und leichter Temperaturerhöhung. Nach einigen Tagen tritt Stuhl- und Urinverhaltung, völlige Parese aller Gesichtsmuskeln mit Aufhebung der Sensibilität hinzu. Die Pupillen sind verengt und reagieren langsam, Kauen, Schlucken und Sprechen ist erschwert bzw. aufgehoben. Neben den somatischen Erscheinungen macht sich eine Bewußtseins-trübung bemerkbar mit zeitweisen Delirien und melancholischen Zügen. Nach einigen Tagen hellt sich das Bewußtsein auf, die Temperatur fällt ab, und während die körperlichen Erscheinungen allmählich zurückgehen, dominiert ein Gemütszustand mit gegen früher völlig veränderten Charakterzügen und Gewohnheiten, der allmählich in Trübsinn übergeht. Unter wechselnden Zuständen vergeht die nächste Zeit. Schließlich verfällt Patientin in einen schweren Stupor mit Verwirrtheit und Unorientiertheit, und 10 Monate nach Krankheitsbeginn tritt der Tod ein.

Die anderen 9 Fälle stammen aus der Nervenklinik in Bonn. Ein Patient — die Mitteilung stammt von Hübner — zeigte neben multiplen Lähmungen auf polyneuritischer Basis psychische Veränderungen, die aber nach 8 Tagen wieder verschwunden waren, während die nervösen Erscheinungen noch nach Monaten nicht ganz abgeklungen waren. Die 8 restlichen Fälle betreffen Personen, die von einem Tollwutkranken bespioniert worden waren und sich deswegen einer



Schutzimpfung unterzogen. Der ausführliche Bericht von Pelser befaßt sich aber nur mit dreien, da die übrigen vor der Impfung nicht bekannt waren. Der Krankheitsverlauf, der bei allen eine weitgehende Übereinstimmung zeigt, wird folgendermaßen geschildert:

Ausgesprochenes Krankheitsgefühl, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Unlustgefühle und Unfähigkeit zur Arbeit. Die Stimmung ist gedrückt, traurig oder gleichgültig. Es zeigt sich bei allen eine erhöhte Reizbarkeit, die bis zu Zornausbrüchen sich steigern kann und auffallendes Mißtrauen gegen die Umgebung. Der Gedankenablauf ist gehemmt, Gedächtnis und Merkfähigkeit weitgehend gestört. Körperlich gingen die Patienten zurück und zeigten neuritische Beschwerden, die bei einem Falle erst nach 3 Monaten als hartnäckige Neuritis des r. N. ulnaris ausgesprochen in die Erscheinung trat.

Pathologisch-anatomische Befunde. Bevor wir auf die Ätiologie dieser äußerst interessanten Erkrankung eingehen, sollen kurz die pathologisch-anatomischen Befunde dargestellt werden. Soweit überhaupt Veränderungen nachzuweisen waren, zeigte sich das Bild einer disseminierten, besonders im Lenden- und im Halsmark lokalisierten Myelitis mit Zerstörung der weißen Substanz des Rückenmarkes. Josef Koch (2, 3) und Mironescu geben als wichtigste Veränderung eine kleinzellige Infiltration um die Gefäße, Schwellung der Nervenfasern mit Zerstörung der Achsenzylinder in der weißen Substanz, und Schwund der Nervenzellen in der grauen Substanz an. Schweinburg sah einmal eine schwere hämorrhagische Myelitis; in einem zweiten Fall war die ganze Rückenmarksmasse ein weicher strukturloser Brei; mikroskopisch war die Rückenmarkszeichnung verwischt und alles von dichten Eiterzellen übersät. In einem dritten Fall fanden sich fast gar keine Veränderungen des Rückenmarks, nur eine stärkere Füllung der Gefäße, leichtes Ödem der Rückenmarkssubstanz und ganz vereinzelt geringe perivaskuläre Infiltrate. In einem von Lubinski beobachteten Falle waren in der Höhe des 3. bis 5. Cervicalsegmentes die Vorderhörner beiderseits leicht hyperämisch, sonst makro- und mikroskopisch kein von der Norm abweichender Befund.

Negrische Körperchen sind, worauf besonders hingewiesen sei, niemals nachgewiesen worden. Das pathologisch-anatomische Bild zeigt also nichts für die Erkrankung spezifisches, sondern nur die Allgemeinerscheinungen einer Myelitis.

Ätiologie. Daß diese im Verlaufe oder im unmittelbaren Anschluß an die Schutzimpfung beobachteten Erkrankungen mit ihr in ursächlichem Zusammenhang stehen, ist zweifellos. Heftig umstritten aber ist die Frage, was das eigentliche ätiologische Agens darstellt. Zunächst soll die Frage der Ätiologie der psychischen Erkrankungen erörtert werden. Pelser erscheint die Annahme berechtigt, daß es sich hier um die Folge der Einwirkungen eines schädlichen Agens auf die Zentralnervensubstanz handelt, wobei er es unentschieden läßt, ob es sich um primäre Zirkulationsstörungen oder eine direkte Einwirkung des Virus handelt. Die geschilderten Symptome jedoch brauchen unserer Anschauung nach nicht als isolierte Anzeichen einer speziellen Erkrankung aufgefaßt zu werden, sondern sie können lediglich die Folge psychogener, der Angstneurose ähnlicher Veränderungen sein. Wie sich aus den anamnestischen Angaben in den drei ausführlich geschilderten Fällen von Pelser ergibt, handelt es sich

um Personen, die aus ihrem Beruf (1 Arzt und 2 Krankenpfleger) die Folgen der Lyssaerkrankung kennen; bei 2 Patienten ist außerdem ausdrücklich angegeben, daß sie nervös belastet sind. Es ist daher vollkommen erklärlich, daß sie unter dem Eindruck der Furcht, krank zu werden, die obengeschilderten Erscheinungen zeigen. Verstärkt wird diese Anschauung noch durch die Tatsache, daß die Krankheitssymptome nach 3—4 Monaten allmählich zurückgingen, da die Patienten wohl wissen konnten, daß dann die Hauptgefahr vorüber ist. Im Falle Hübners, bei dem ausdrücklich angegeben ist, daß der Patient unter dem Eindruck der Lyssaerkrankung stand, schwinden die Erscheinungen bedeutend schneller, vermutlich, weil er über die Länge der Inkubation nicht orientiert ist. Auch die Beobachtung einer Neuritis im rechten N. ulnaris spricht durch die Tatsache eines Rezidivs nach einem Jahr mehr für die Folge einer Erkältung als für die Folge der Impfung.

Viel eher als die Annahme einer Infektion oder toxischen Ursache scheint uns demnach die Ansicht berechtigt, daß es sich um eine psychische Reaktion unter dem Eindruck der Krankheitsbefürchtung handelt, wie man sie ja häufiger beobachten kann, wenn z. B. junge Mediziner fürchten zu müssen glauben, daß sie sich infiziert haben.

Was aber den Fall von Heydenreich angeht, so unterscheidet er sich von den anderen grundlegend durch die zu Beginn der Erkrankung im Vordergrund stehenden Lähmungserscheinungen, die völlig in den Rahmen der weiter oben geschilderten hineinpassen. Wir halten es für wahrscheinlich, daß die allmählich entstehenden und dann zum Tode führenden psychischen Veränderungen durch die Lähmungen verursacht oder ausgelöst worden sind, daß also nur eine indirekte Wirkung der Impfung vorliegt.

Anders hingegen liegen die Verhältnisse bei den zuerst geschilderten nervösen Erkrankungen organischer Natur. Als Ursache kommen hier hauptsächlich 4 Möglichkeiten in Frage:

1. das Straßenvirus, das infolge der Impfung abgeschwächt, zu atypischen Lyssaerkrankungen führen könnte;
2. Schädigung durch die Impfung:
  - a) Infektion mit Virus fixe, also Steigerung der Virulenz einer im allgemeinen für den Menschen avirulenten Form des Lyssaerregers,
  - b) spezifische Wirkung eines Wuttoxins, das an das Virus fixe gebunden ist,
  - c) Wirkung eines giftigen Produktes der artfremden Nervensubstanz.

Weiter werden noch erörtert: Akzidentelle Infektionen, zufällige Erkrankungen, Anaphylaxie.

Die Annahme einer akzidentellen Infektion ist schon von Babes (5) treffend damit widerlegt worden, daß auch bei sicher sterilen Impfstoffen Lähmungen vorkommen, daß das Rückenmark der an Paralyse Verstorbenen stets steril befunden wurde, und daß von den mit derselben Emulsion geimpften Personen fast immer nur eine erkrankt ist. Neuerdings hat auf Grund seiner Untersuchungen über den Bakteriengehalt des Impfstoffes O. Kühne das Vorliegen einer akzidentellen Infektion wieder als möglich erörtert. Seine Befunde sowohl wie seine Folgerungen sind aber bereits vollkommen widerlegt worden [Lubinski (2), Isabolinsky (2)].

Daß die Erkrankungen nur zeitlich mit der Impfung zusammenfallende Zufallserscheinungen sein sollten, ist zwar ebenfalls in den Kreis der Erörterungen gezogen worden, bedarf aber wohl kaum einer Widerlegung.

Ebenso ist das Vorliegen einer Anaphylaxie auf Grund des klinischen Bildes abzulehnen und auch von allen Autoren abgelehnt worden. Auch die von Friedberger mit Poor mitgeteilte Beobachtung, daß aus dem Hirn lyssakranker Meerschweinchen mit normalem Meerschweinchenserum Anaphylatoxin entsteht, während dies bei Verwendung von normaler Hirnsubstanz oder inaktiviertem Serum ausbleibt, läßt sich nicht für die Annahme einer Anaphylaxie als Ursache der Lähmungen verwerten. Es fehlt bei diesen Versuchen übrigens eine Kontrolle mit Hirn von Meerschweinchen, die mit normaler Kaninchenhirnsubstanz vorbehandelt sind.

Die unter 1. geäußerte Anschauung, daß es sich um eine durch die Impfung abgeschwächte, abortiv verlaufende Form einer Straßenwutinfektion handelt, wird vertreten von Pasteur, Laveran, Ivo Novi, Daddi, Zaccaria, Roux, Brouardel, Chailloud, Kraiouchkine, Brault, Calabrese, Novi und Poppi, Bordoni-Uffreduzzi, Murri, Higier, in neuerer Zeit hauptsächlich von J. Koch, dem sich Jochmann und Simon anschließen. Für die Richtigkeit dieser Auffassung werden in der Hauptsache folgende Gründe geltend gemacht: Ähnliche Lähmungserscheinungen sind von Koch auch im Tierversuch erzielt worden bei Hunden, die mit Straßenvirus infiziert waren, und von denen einer an typischer Wut verendete, während 3 eine abortive Erkrankungsform mit vollkommener Lähmung der hinteren Extremitäten zeigten, die allmählich zurückging. Die histologischen Veränderungen des Zentralnervensystems entsprachen völlig denen bei der Myelitis des Menschen. Die gleichen Erkrankungen — Paraplegien der hinteren Extremitäten mit Blasen- und Mastdarmlähmungen — wurden auch bei 2 mit Straßenvirus infizierten Kaninchen beobachtet. Ferner ist es Koch (1, 3) gelungen, mit dem Lendenmark eines an Paralysis ascendens verstorbenen Patienten auf dem Wege über dazwischen geschaltete Rattenpassagen Kaninchen zu infizieren. Allerdings zeigten sämtliche erkrankten Tiere das atypische Bild der konsumptiven Wut und auch die bei 2 Kaninchen gefundenen Negrischen Körperchen waren in Form und Größe nach Angaben des Autors so, wie sie bei Passagewut vorzukommen pflegen (vielleicht Lentz'sche Körperchen?). Jedenfalls glaubt Koch damit den Beweis erbracht zu haben, daß die Paraplegie in diesem Falle durch den Erreger der Wut hervorgerufen worden ist. Wir können aus unserem Beobachtungsmaterial noch 2 weitere Fälle anführen, bei denen es in direkter Verimpfung auf Kaninchen gelungen ist, Straßenvirus im Gehirn zweier unter dem Bilde einer Landry'schen Paralyse verstorbenen Patienten nachzuweisen. Als weiterer Beweis dient die ebenfalls von Koch beobachtete Tatsache, daß bei experimentell infizierten Hunden die ersten pathologischen Veränderungen im Rückenmark schon 48 Stunden nach der Infektion nachweisbar sind, und zwar bestehen sie in Erweiterung und Hyperämie der Gefäße, miliaren Blutungen und leukocytärer Infiltration der grauen Substanz, in kleinen um die Gefäße auftretenden Nekrosen besonders der Vorder- und Hinterhörner, sowie in Veränderungen vieler Ganglienzellen Granulierung, Auffaserung, scholligem Zerfall des Tigroids und Verlust des Kernes. Auf Grund dieser Experimente stellt er sich das Zustandekommen

der Erkrankung folgendermaßen vor: Das durch die Impfung abgeschwächte Virus schädigt die dagegen am wenigsten widerstandsfähigen Ganglienzellen des Rücken-, besonders des Lendenmarks, während die Zellen des Gehirns die Infektion überwinden, wodurch das Fehlen der Negrischen Körperchen zu erklären wäre. Vielleicht wird sogar durch die Tätigkeit des Erregers im Lendenmark die Bildung von Antikörpern hervorgerufen, die die Entstehung der normalen Lyssaerscheinungen verhindern. Daß ein und derselbe Erreger imstande ist, zwei so verschiedene Krankheitsbilder hervorzurufen, erscheint gut möglich. Derartige Beobachtungen sind ja auch bei anderen Krankheiten zu machen, man braucht ja nur, als dem nächstliegenden, an die beiden Formen der Wut bei Tieren, der rasenden und stillen Wut, zu denken. Gegenüber der Tatsache, daß im normalen Verlauf der Lyssa bisher wohl immer ein tödlicher Ausgang beim Menschen die Folge gewesen ist, weist Koch auf die mehrfach von ihm beobachtete Tatsache hin, daß er sowohl bei Hunden wie auch Kaninchen nach der Infektion mit Straßenvirus einen Teil der Tiere typisch verenden, andere Tiere aber zwar erkranken, jedoch wieder genesen sah; er hält daher die Möglichkeit eines nichttödlichen Verlaufes auch beim Menschen für gegeben.

Endlich wird darauf hingewiesen, daß bei einigen Fällen von Myelitis auch Symptome der echten Lyssa: Tobsucht, Krämpfe, Speichelfluß beschrieben worden sind.

Demgegenüber aber stehen eine Reihe von Tatsachen, die gegen die eben geschilderte Auffassung einer abortiven Wut sprechen. Zunächst einmal sind die Erkrankungen sicher auch bei Personen vorgekommen, bei denen eine Infektion mit Lyssa ausgeschlossen werden konnte, indem die Hunde, die gebissen hatten, nachträglich als gesund erkannt wurden. Wenn Koch das auch nicht als beweisend gelten läßt, da die negativen Befunde, ja selbst das Gesundbleiben oder Überleben des beißenden Tieres, Wut nicht sicher ausschließt, so sind andererseits Fälle bekannt geworden, in denen die Betroffenen überhaupt nicht gebissen oder geleckert worden sind, sondern sich aus anderen Gründen impfen ließen: 2 Ärzte einer Wutschutzabteilung in Niederländisch-Indien, die vorschriftsgemäß wegen ihrer Tätigkeit, und 1 Lehrerin in Rußland, die nur, um den Kindern ihrer Klasse ein Beispiel zu geben, sich impfen ließ und sicher mit keinem Hund vorher in Berührung gekommen war (persönliche Mitteilung von Herrn Dr. Dubrowinski). Ferner sind bei Simon 6, Papamarku 4, Borger 5 Fälle angeführt, bei denen eine Infektion höchst unwahrscheinlich ist. Zweitens die Tierversuche: Die Mehrzahl der angestellten Übertragungen sind ergebnislos verlaufen [(Borger, Babes (4), Kraus, Münzberg, Schweinburg, Mironescu)].

Positive Ergebnisse mit der Verimpfung von Hirnteilen erzielten Lubinski, Quast, J. Koch (1), Higier, Goldberg und Oczesalski, die aus der Dauer der Inkubation und dem Nachweis Negrischer Körperchen im Kaninchengehirn auf die Anwesenheit von Straßenvirus schlossen. Athias, Bareggi, Kozewalow, Palmirski, van den Hoven van Genderen, Boecker, Schweinburg konnten aus den von ihnen verimpften Hirnteilen, França aus dem Lumbalpunktat eines wieder gesund gewordenen Patienten ein Virus gewinnen, das als fixes anzusehen ist. Aber alle diese Befunde verlieren dadurch an Beweiskraft, daß Paltauf mit dem Gehirn von 4 Personen, die von tollen

Hunden gebissen waren und interkurrent während oder kurz nach der Impfung (an Lungenembolie, Encephalomalacie, Delirium tremens) ohne irgendwelche Erscheinungen von Lyssa oder Paralyse gestorben sind, Kaninchen infizieren konnte, die unter dem Bilde der konsumptiven Wut nach 120—47—40 Tagen zugrunde gingen. Die weitere Verimpfung gelang nur in einem Falle, und auch da betrug die Inkubation bei der 3. Passage noch 45 Tage. Negrische Körperchen waren nie nachzuweisen. Es folgt daraus, daß das Virus, ohne zu irgendwelchen Krankheitserscheinungen zu führen, sich längere Zeit im Zentralnervensystem aufhalten kann. Paltauf glaubt, trotz des Fehlens Negrischer Körperchen und trotz der konsumptiven Form der Erkrankung, das Vorhandensein von Virus fixe ausschließen zu können, da ein Patient bereits nach einer, ein anderer nach 5 Injektionen verstorben ist, und auch bei den fortgesetzten Kaninchenpassagen die Inkubation nicht verkürzt wurde, was sonst bei dem z. B. durch Trocknung geschädigten Virus fixe stets der Fall ist. Die lange Dauer der Inkubation erklärt Paltauf mit einer an und für sich vorhandenen Schwäche und einer im menschlichen Körper noch zunehmenden Verminderung der Virulenz. Das Wertvollste dieser Beobachtung aber liegt darin, daß auch die positiven Übertragungen, die berichtet worden sind, nicht mehr für den ursächlichen Zusammenhang zwischen postvaccineller Lähmung und dem gefundenen Virus beweisend sind. Denn ebenso wie das Straßenvirus sich latent im Gehirn aufhalten kann, ebenso möchten wir das gleiche für das in viel größeren Mengen injizierte fixe Virus annehmen; ja wir halten sogar diese Anwesenheit des Virus fixe im Gehirn für durchaus notwendig; denn entsprechend der Ehrlichschen Seitkettentheorie sind die Antikörper nichts anderes, als die auf spezifischen Reiz hin in Überzahl produzierten und in die Blutbahn abgestoßenen Rezeptoren der mit besonderer Affinität für das Virus ausgestatteten Zellen. Als derartige Zellen müssen wir auf Grund des klinischen Bildes der Lyssa diejenigen des Zentralnervensystems ansehen. An diese muß demnach, ebenso wie das Straßenvirus, auch das Virus fixe gebunden werden, um überhaupt die Bildung der für Lyssa spezifischen Antikörper zu ermöglichen; daher erscheint es nicht erstaunlich, wenn man bei den während oder kurz nach der Immunisierung gegen Lyssa verstorbenen Patienten dieses Virus fixe im Gehirn nachweisen kann.

Der Beweis für diese Anschauung wäre erbracht, wenn es gelänge, im Gehirn eines während der Impfung an einer interkurrenten Krankheit Verstorbenen, die natürlich mit Sicherheit in keinem Zusammenhang mit der Impfung stehen darf, Virus fixe nachzuweisen. Durch einen glücklichen Zufall sind wir hierzu in der Lage. Während der Niederschrift dieser Arbeit erkrankte auf der hiesigen Wutschutzabteilung ein Patient am 14. Tage der Behandlung, 22 Tage, nachdem er gebissen worden, unter den Erscheinungen einer Meningitis. Hydrophobie und Lähmungen fehlten während des ganzen Krankheitsverlaufes vollkommen. Lyssa war ausgeschlossen. In Frage kam höchstens eine unter dem Bilde der Meningitis verlaufende Impfschädigung, was aber sehr unwahrscheinlich erschien, da von den bekannten Symptomen kein einziges vorhanden war. Am 4. Tage der Krankheit erfolgte der Tod. Die sofort vorgenommene Sektion ergab: Meningitis tuberculosa mit reichlichem Befund von Tuberkelbacillen; Tbc. apicis pulm. utr. progrediens partim caseosa; tuberculum in venam perforans. Mit diesem,

die Diagnose absolut sichernden Befunde, war auch der während des Krankheitsverlaufes aufgetauchte entfernte Verdacht einer Impfschädigung restlos beseitigt.

Da Gelegenheit gegeben war, an diesem Falle die Mitteilungen Paltauf's über die Anwesenheit von Virus im Gehirn interkurrent Verstorbener zu ergänzen, wurden mit einer Emulsion aus dem Ammonshorn je 2 Kaninchen subdural und intramuskulär infiziert. Die beiden subdural geimpften Tiere erkrankten am 5. Tage unter den typischen Erscheinungen der Virus fixe-Infektion. Das eine wurde tags darauf durch Entbluten getötet, das andere ging am 7. Tage zugrunde. Drei weitere Kaninchenpassagen ergaben dasselbe Bild, so daß an der Anwesenheit von Virus fixe nicht gezweifelt werden kann. Die intramuskulär geimpften Tiere blieben gesund, auch dies ein Hinweis, daß es sich um Virus fixe handelt.

Auf diese Beobachtungen hin wurden sofort weitere Versuche angestellt, indem 3 gesunde Hunde in der gleichen Weise, wie sie zur Zeit bei der Behandlung gebissener Personen bei uns angewandt wird, immunisiert wurden. Zwei Tiere wurden am Tage der letzten Injektion, das dritte 2 Tage nach Beendigung der Kur, durch Entbluten getötet und ihr Gehirn subdural auf Kaninchen verimpft. Es gelang, durch eine ziemlich konzentrierte Emulsion des Ammonshornes der erstgenannten beiden Hunde bei einem Teil der geimpften Kaninchen die typische Erkrankung auszulösen; nur war die Inkubationsdauer etwas verlängert, eine Erscheinung, die aber bei weiterer Verimpfung sofort verschwand. In 3 Passagen erwies sich das Virus als in jeder Beziehung dem von uns benutzten Virus fixe völlig gleich. Das Ergebnis des mit dem Gehirn des 3. Hundes angestellten Kaninchenversuches hatte kein eindeutiges Resultat.

Aus diesen Versuchen ergibt sich also, daß das Virus fixe sich normalerweise im Gehirn der Immunisierten aufhält. War gegen die Ergebnisse der mit dem Menschenhirn angestellten Versuche vielleicht der Einwand zu erheben, daß das Virus sich nur deswegen in dem Gehirn ansiedeln konnte, weil dieses durch den tuberkulösen Prozeß zu einem locus minoris resistentiae gemacht worden war, so wird dieser Einwand durch die Ergebnisse der Hundeversuche hinfällig. Damit ist der experimentelle Beweis für unsere oben aufgestellte Theorie erbracht. Für die uns interessierende Frage aber bedeuten diese Befunde im Verein mit denen Paltauf's, daß der Nachweis von Virus — ganz gleich, ob Straßen- oder Virus fixe — im Gehirn der an Impfschädigungen verstorbenen Personen keinen Beweis mehr für die Ätiologie dieser Erkrankungen darstellt.

Schweinburg führt als weiteren Gegenbeweis gegen die Kochsche Auffassung die Tatsache an, daß noch nie eine derartige Form der Lyssa bei Ungeimpften beobachtet worden ist, was doch, wenn die Erkrankung durch das Straßenvirus verursacht würde, zum mindesten schon einmal hätte beobachtet sein müssen. Dieses Argument halten wir freilich nicht für stichhaltig, da es sich ja um eine durch die Impfung abgeschwächte Form der Lyssa handeln soll, die natürlich ohne diese nicht zustande kommen kann.

Weiter sind noch folgende Einwände zu berücksichtigen. Das Auftreten der Lähmungen erfolgt, vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginnes an gerechnet, nach einer deutlich begrenzten Inkubationsdauer, schwankend vom 5. Tage nach Beginn bis zum 14. Tage nach Beendigung der Kur, während, vom Tage des Bisses

an gerechnet, keine Einheitlichkeit der Inkubation besteht. Aber auch vom Tage des Bisses an gerechnet treten vereinzelt die Lähmungen schon am 7. Tage auf, während die kürzeste bisher beobachtete Inkubation bei typischer Lyssa 10 Tage beträgt, im Durchschnitt sogar 3—4 Wochen dauert; es muß merkwürdig anmuten, daß gerade Fälle mit derartig kurzer Inkubation, die im allgemeinen als besonders schwere Infektionen gelten, abortive Erkrankungen sein sollen. Während ferner bei echter Lyssa die Dauer der Inkubation in einem gewissen Zusammenhang steht mit dem Sitz und der Schwere der Verletzung (Kopf- und Gesichtsbisse erkranken meist sehr frühzeitig), beginnen die Lähmungen auch bei leichtesten und allerleichtesten Verletzungen der Extremitäten schon wenige Tage nach dem Biß. Diese Kürze der Inkubation, wie auch der zwar vereinzelt tödliche, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle aber quoad vitam günstige Verlauf sprechen demnach gegen die Annahme einer echten Lyssa.

Nicht wegzuleugnen ist auch die Tatsache, daß die Paralysen in den Instituten häufiger beobachtet worden sind, die eine größere Menge Impfstoff injizieren, was weiter unten zahlenmäßig belegt werden soll. Ebenso ist es schwer erklärlich, daß gerade nervös prädisponierte Personen an der abortiven Form der Wut erkranken sollen; man möchte eher erwarten, daß Menschen mit gesundem Nervensystem eine Lyssa überstehen können. Es wird aber von allen Beobachtern berichtet, daß die Paralysen gerade psychisch und nervös labile Personen bevorzugen.

Was endlich die vereinzelt beobachteten Lyssasymptome angeht, so fehlt das klassische Symptom, die Hydrophobie, immer. Alle anderen aber sind nur Anzeichen eines sich im Gehirn abspielenden Prozesses und lassen auf die Ursache desselben keinen Schluß zu. Daß die Lähmungen nicht allein im Rückenmark lokalisiert sind, wie man bei der Bezeichnung Myelitis denken könnte, sondern daß auch das Gehirn mitbeteiligt ist, geht ja wohl daraus hervor, daß in manchen Fällen allein eine Erkrankung der Hirnnerven festzustellen ist.

In allerjüngster Zeit sind nun wiederum zwei Arbeiten erschienen, die, wenn auch keinen vollen Beweis, so doch eine Stütze für die Theorie J. Kochs abgeben sollen. Die erste Arbeit von Knack berichtet über einen atypischen Fall von Lyssa, der nach dem Krankheitsverlauf als echte Lyssa und nach den angestellten Tierversuchen als durch Straßenvirus bedingt anzusehen ist. Der einzige von der Norm abweichende Befund ist eine schwere Myelitis, besonders im Bereiche des Lendenmarkes. Der Autor selbst faßt die Erkrankung als eine atypische, echte Lyssa auf und neigt zu der Auffassung, daß es sich auch in den Fällen, in denen der Nachweis des Wuterregers nicht gelungen ist, um atypische, durch Straßenvirus hervorgerufene Erkrankungen handelt; er läßt die Frage offen, ob die Schutzimpfung den atypischen Verlauf verursacht, vielleicht dadurch, daß sie den Organismus nicht immunisiert, sondern „sensibilisiert“. Im Gegensatz zu dieser immerhin vorsichtigen Ausdrucksweise findet sich aber in den Schlußfolgerungen der Satz: „Bleibende Schädigungen der Schutzimpfung werden, abgesehen vom Krankheitsbild der atypischen Lyssa, nicht beobachtet.“ Nach dem vorher Gesagten kann dies nur so aufgefaßt werden, daß die Erkrankung zwar durch Straßenvirus bedingt, aber durch die Schutzimpfung beeinflusst worden ist, eine Auffassung, die sich mit der J. Kochs durchaus deckt, durch das geschilderte Krankheitsbild aber in keiner Weise bewiesen worden ist.

Zugegeben werden muß, daß es sich um eine in bezug auf das pathologisch-anatomische Bild atypisch verlaufene Erkrankung handelt, die aber sonst, insbesondere im klinischen Verlauf, durchaus einer normalen Lyssa entspricht und keines der bekannten Symptome der Impfschädigungen, wie sie in zahlreichen Fällen beschrieben worden sind, aufweist. Möglicherweise finden sich derartige Nebenfunde auch bei Ungeimpften. So sah Babes (5) häufig bei unbehandelten Lyssakranken größere Blutergüsse zwischen Dura und Pia in der Gegend des Lendenmarkes. Diese können bei der Empfindlichkeit des Zentralnervensystems sehr leicht zur Ausbildung von Erweichungsherden führen. Dies dürfte vielleicht die einfachste Erklärung für die Knacksche Beobachtung sein. Die wenigen unbehandelten Lyssafälle, die noch vorkommen, werden ja im allgemeinen, da die Sektionen meist außerhalb der Institute vorgenommen werden, nicht so genau untersucht, insbesondere beschränkt sich die mikroskopische Untersuchung meist auf das dem Institut eingesandte Gehirn, so daß vereinzelt vorkommende Erscheinungen dieser Art leicht übersehen werden können.

Die zweite Arbeit stammt von Fedoroff und umfaßt 3 Fälle, die ebenfalls als atypische Lyssa bezeichnet werden. Fall 1 stellt eine klinisch und anatomisch absolut einwandfreie Lyssa dar. Der einzige, auffallende Befund ist die Tatsache, daß ein mit Lumbalflüssigkeit subdural infiziertes Kaninchen nach 17 Tagen unter Erscheinungen generalisierter Lähmungen zugrunde ging, eine Beobachtung, die schon früher von Herrmann bei einem Fall echter Lyssa mitgeteilt worden ist. Im 2. Fall handelt es sich um eine 5 Monate nach der Impfung auftretende Lähmung der unteren Extremitäten bei einem Tierarzt, dem bei der Untersuchung eines Hundes Speichel ins Gesicht gespritzt war. Mit Lumbalpunktat infizierte Kaninchen gingen nach 5 Monaten (bei subcutaner und intramuskulärer Infektion) unter Erscheinungen starker Kachexie zugrunde. Ein subdural infiziertes Tier starb nach 3 Monaten unter Raserei und Lähmungen; von letzterem weiter vorgenommene Übertragungen führten nach 3 Monaten zum Tod der Tiere unter kachektischen Erscheinungen. Negri in allen Fällen negativ. Auch im 3. Falle liegt keine eigentliche Bißverletzung, sondern nur eine evtl. Verschmutzung von Handwunden mit Tollwutspeichel vor. Krankheitsverlauf: ascendierende Paralyse, die zum Exitus binnen wenigen Tagen führt. Anamnestisch interessant: sehr nervöse und leicht erregbare Person. Die Verimpfung von Hirnemulsion führt nach  $2\frac{1}{2}$  bzw. 3 bzw.  $3\frac{1}{2}$  Monaten zum Tode der Versuchstiere. Negri immer negativ.

Das Ergebnis der Tierversuche wird in allen Fällen als beweisend für die Anwesenheit von Straßenvirus im Gehirn des Patienten aufgefaßt. Uns scheint der Nachweis von Straßenvirus auf Grund der vorliegenden Angaben beweisend noch nicht erbracht. Eine derartig lange Inkubation muß als auffällig bezeichnet werden, wo es sich doch eigentlich im 2. und 3. Fall um einen für den Menschen sehr virulenten Erreger handeln müßte. Wenn im Fall 2 auch vielleicht die geringe Zahl der im Lumbalpunktat vorhandenen Keime Schuld an der Verzögerung sein kann, so müßte doch in der 2. Passage schon ein einigermaßen typisches Verhalten zu erzielen sein. Aber auch da gehen die Tiere erst nach 3 Monaten unter Erscheinungen von Kachexie zugrunde. Für den 3. Fall aber kann auch diese Annahme nicht zutreffen; während es sich um einen — angenommen, es läge wirklich ein Virus vor — für den Menschen hochvirulenten Stamm handeln



muß (Inkubation trotz sehr leichter Infektion 16 Tage), beträgt die Inkubation im Tierversuch bei subduraler Verimpfung 3—3½ Monate.

Wenn Verf. auf Grund ihrer Beobachtungen zu dem Schluß kommt, daß die lange Inkubationsdauer im 2., die positiven Resultate der Tierversuche im 1. und 3. Fall dafür sprechen, daß die Lähmungen durch das Lyssavirus selbst hervorgerufen werden können, daß also die Lyssa wie alle anderen Infektionskrankheiten atypische Formen aufweist, die durch atypische Lokalisationen bedingt sind, so wird man die Möglichkeit atypischer Formen zugeben können. Nicht aber wird man zugeben müssen, daß die Lähmungen in den vorliegenden Fällen durch das Lyssavirus bedingt sind, denn im Fall 1 liegt eine Lähmung überhaupt nicht vor, im Fall 2 wie auch im Fall 3 kann der Nachweis von echtem Lyssavirus nicht als erbracht angesehen werden, ganz abgesehen davon, daß dem Nachweis von Virus nur eine beschränkte Beweiskraft innewohnt, wie an anderer Stelle von uns nachgewiesen wurde (S. 101).

Das Vorkommen eines durch unzureichende Impfung bedingten abortiven Verlaufes der Lyssa glaubt auch Plantureux auf Grund einer zufälligen Beobachtung bei Tierexperimenten annehmen zu dürfen. Von den mit einem formalisierten Impfstoff, der in großen Mengen anstandslos vertragen wurde, immunisierten Kaninchen erkrankte nach der Probeinfektion mit Straßenvirus ein Tier mit Hyperästhesien und leichter Parese der Hinterhand, die allmählich ascendierend fortschritt und nach 3 Wochen wieder abklang. Da die Immunisierung mit Kaninchen-, also homologem Gehirn erfolgt ist, nimmt Verfasser eine unzureichende Immunisierung an.

Die Beweise für die Auffassung der Erkrankung als modifizierte echte Lyssa müssen nach dem Gesagten als erschüttert, wenn nicht widerlegt angesehen werden. Es erscheint uns nach den eben gemachten Ausführungen über die Bewertung der Tierversuche auch nicht mehr angängig, wie es der eine von uns (L.) früher getan hat, wenigstens diejenigen Fälle, bei denen Straßenvirus nachgewiesen werden konnte, als durch dieses bedingt anzusehen; vielmehr bleibt nur noch übrig, allein die Schutzimpfung als ätiologisches Moment in Rechnung zu setzen; und da sind es drei Faktoren, die die Erkrankung herbeiführen können: das Virus fixe selbst, die Wuttoxine, die artfremde Nervensubstanz. Zunächst das Virus fixe selbst: es würde sich also dann um eine Impflyssa im wahren Sinne des Wortes handeln. Diese Ansicht wird vertreten von França, Fermi, Kozewaloff, Papamarku, Heydenreich, Nedrigailoff und Ostrjanin, Daschkewitz, Kowalewsky, Forschbach, A. Pfeiffer und neuerdings erst wieder von van Genderen, Busson und wenigstens teilweise von Boecker. Zur Begründung dieser Anschauung wird besonders auf die Tatsache hingewiesen, daß bei der sehr intensiven Behandlung nach Ferran sehr schwere und tödlich verlaufene Erkrankungen beobachtet worden sind (s. S. 69); ferner, daß es, wie bereits erwähnt, gelungen ist, das Virus fixe im Zentralnervensystem an Impfparalyse Verstorbener nachzuweisen. Es sei, so wird ausgeführt, bei dieser Annahme auch begreiflich, daß gerade Personen mit geschwächten Nerven erkranken, da dieses für den Menschen im allgemeinen sehr wenig virulente Virus bei derartigen Leuten am ehesten pathogen werden könnte. Ferner wird angeführt, daß die Myelitis um so häufiger auftritt, je intensiver geimpft wird. Besonders deutlich tritt dies in der Zusammenstellung

von van Genderen aus Niederländisch-Indien hervor. Solange dort das Verfahren nach Pasteur im Gebrauch war, traten die Lähmungen nur bei den Leuten auf, die eintägiges Mark bereits am oder schon vor dem 4. Tag der Behandlung erhalten hatten. Nach Einführung der Dilutionsmethode wurden Paralysen erst wieder beobachtet, als man auch hierbei zu intensiveren Schemata übergang und statt der anfänglich in einer Kur gegebenen 35—198 mg Virus bis auf 92—1015 mg hinaufging (vgl. auch S. 77).

Weiter werden als Gründe für die Virus fixe-Ätiologie angeführt: die Abhängigkeit des Krankheitsbeginnes vom Anfang der Behandlung und nicht vom Zeitpunkt des Bisses, die kurze Inkubation, die für Virus fixe und gegen Straßenvirus spricht, die Tatsache des Vorkommens der Krankheit bei sicher nicht mit Straßenvirus Infizierten und der Umstand, daß die Lähmungen beim Pasteur-Verfahren früher auftreten als bei der Högyes-Methode. Letzteres wird besonders von van Genderen auf Grund ihrer Beobachtungen angeführt und damit erklärt, daß bei der Impfung nach Pasteur an den ersten Tagen 2—3 mal täglich geimpft wird, so daß der Patient schon in den ersten Tagen sehr viel Virus erhält.

Dagegen aber ist mancher Einwand zu erheben. Um mit dem letzten zu beginnen, so scheint uns die von van Genderen angeführte Tatsache gerade gegen das Virus und für einen anderen Bestandteil zu sprechen, da ja in den ersten Tagen im allgemeinen fast völlig abgetötetes Virus injiziert wird. Über die Bewertung der Tierversuche ist bereits weiter oben gesprochen. Die kurze Inkubation kann als Beweis nicht herangezogen werden, da man vom Kaninchen nicht auf den Menschen schließen kann; außerdem spricht dagegen, daß in dem Fall von Brault, dessen Erscheinungen 5 Tage nach Beginn der Behandlung auftraten, nur so stark abgeschwächtes Virus verwendet worden war, daß es nicht einmal mehr für Kaninchen pathogen war. Die anderen angegebenen Gründe aber lassen sich für die gleich zu besprechenden, ebenfalls im Impfstoff enthaltenen Substanzen mit der gleichen Berechtigung anführen. Was ferner gegen eine Impflyssa spricht, und worauf Schweinburg besonders hinweist, ist die Tatsache, daß die Virulenz des Virus fixe wohl ziemlich gleichbleibend ist, wie es ja durch die Übertragung von Kaninchen zu Kaninchen allwöchentlich erwiesen wird. Ein plötzliches Pathogenwerden für den Menschen, das ja theoretisch denkbar wäre, müßte sich aber dann durch ein gehäuftes Auftreten der Lähmungen bemerkbar machen, was bisher nur einmal von Busson behauptet, von allen anderen Beobachtern aber ausdrücklich verneint worden ist. Busson glaubt, für die in Wien während der Jahre 1915—1923 beobachteten Fälle von Impflähmungen ganz bestimmte Perioden nachweisen zu können und folgert daraus gewisse Charakterschwankungen des Impfvirus, insbesondere in bezug auf die Produktion eines Toxins; als Ursache hierfür wäre vielleicht die fortgesetzte Verimpfung auf intracerebralem Wege denkbar, durch die ein geändertes Toxinproduktionsvermögen eingetreten wäre. Als überzeugend können wir jedoch die beigebrachten Beweise nicht ansehen. Außerdem aber ist zu bedenken, daß die Lähmungen auch bei denjenigen Methoden vorkommen, die mit einem, sei es durch Trocknung, sei es durch Dilution sehr stark abgeschwächten Virus arbeiten, und zwar bereits in den ersten Tagen, wenn erst die allerschwächsten Dosen verabfolgt worden sind; ja sogar bei dem nur mit abgetötetem Virus arbeitenden Verfahren von Puscariu sind sie relativ häufig vorgekommen.

Einen Beweis für das Vorhandensein einer Impflyssa hat man daher noch nicht erbringen können.

Ein zweiter, möglicherweise in Frage kommender Bestandteil des Impfstoffes sind die eben erwähnten Wuttoxine, deren Existenz Babes (4) und Remlinger behauptet hatten, deren Ansicht sich Sabarthez, Rendu, Nitsch und Puscariu anschließen; neuerdings schreiben auch Boecker und Busson den Toxinen eine gewisse Bedeutung für das Zustandekommen der Erkrankung zu. Insbesondere der erstgenannte, Babes, vertritt diese Theorie sehr nachdrücklich und stützt sich dabei vor allem auf Versuche, in denen es ihm gelungen ist, mit Filtraten von Rückenmark und Gehirn lyssakranker Tiere Vergiftungen bei Tieren zu erzeugen, während dasselbe mit normaler Nervensubstanz nicht gelang. Als weiteren Beweis für die Richtigkeit seiner Anschauungen, gleichzeitig als Gegenbeweis gegen die Annahme einer Infektion mit lebendem Virus führt er die Tatsache an, daß es ihm wie auch verschiedenen anderen Autoren nie gelungen sei, den Erreger im Zentralnervensystem an Paralyse Verstorbener nachzuweisen, während bei echter Lyssa dies fast regelmäßig möglich ist. Ferner spricht nach Babes für die Wuttoxine das Auftreten der Lähmungen auch bei Behandlung mit abgetötetem Virus.

Gegen die Bedeutung der Wuttoxine, deren Existenz er keineswegs leugnet, die er aber als ätiologisches Moment der Paralysen ablehnt, wendet sich J. Koch (2) mit der Begründung, daß die schwache Toxinmenge eines für den Menschen avirulenten Virus nicht imstande sein könnte, derartig schwere Paraplegien zu erzeugen, wenn selbst der unveränderte Erreger, der im frischen Virus fixe enthalten ist, nicht die geringsten Krankheitserscheinungen hervorruft, wie es durch zahlreiche Versuche der Verimpfung großer Mengen frischen Impfstoffes ihm bewiesen erscheint. Läge wirklich eine Toxinwirkung vor, so müßte diese viel öfter als es tatsächlich der Fall ist, beobachtet werden.

Diese Beweisführung ist unserer Ansicht nach nicht zwingend. Genau so könnte man auch die Salvarsanschädigungen leugnen, da Tausende von Injektionen dieses Mittels ohne jede schädliche Nachwirkung erfolgen, in vereinzelt Fällen aber eine Giftwirkung doch sicher festzustellen war. Es gehört eben wie zur Salvarsanschädigung so auch zum Zustandekommen der postvaccinellen Paralysen unbedingt eine besondere Disposition des Patienten. Bei den relativ wenigen Versuchen der Verimpfung abnorm großer Dosen von frischem Virus fixe sind wohl derartig disponierte Personen nicht dabei gewesen. Wenn man bedenkt, daß im Durchschnitt auf 1000 Behandelte eine Impfschädigung kommt, so kann diese eben erwähnte Tatsache nicht wundernehmen.

Aber andere Gründe sprechen gegen die Wuttoxine. Solange wir nicht in der Lage sind, den Erreger rein und frei von Beimengungen irgendwelcher Art auf seinen Toxingehalt prüfen zu können, müssen wir die Annahme eines echten Toxins als unbewiesen ansehen; es kann sich höchstens um Endotoxine handeln, die ja in allen pathogenen Keimen vorhanden sein dürften. Aber alles, was von Babes für seine Theorie angeführt wird, und damit kommen wir zum letzten Punkt der erwähnten 4 Möglichkeiten, spricht in gleicher Weise auch für eine toxische Wirkung der mit dem Impfstoff einverleibten Nervensubstanz als solcher, und wenn Babes (4) angibt, daß es ihm weder durch Verimpfung von normaler Hirnsubstanz an nervös belastete Menschen noch auch bei der Immunisierung

von Hunden und Kaninchen mit derselben Substanz gelungen sei, den Impfschädigungen ähnliche Erscheinungen hervorzurufen, so ist die Zahl der Menschenversuche viel zu klein, um beweisend zu sein. Bezüglich der Tierversuche aber liegen bereits mehrere Beobachtungen vor, die eine schädigende Wirkung normaler Nervensubstanz gezeigt haben (vgl. S. 55 ff.).

Nun berichtet Schweinburg über größere Versuchsreihen, die an Kaninchen mit normalem Menschengehirn in verschiedenem Zustand (frisch, getrocknet und erhitzt) vorgenommen wurden. Es ergab sich, daß die durch 14 Tage hindurch fortgesetzten subcutanen Impfungen mit normaler Nervensubstanz nach der Methode von Pasteur und Babes bei Kaninchen gelegentlich Krankheitsbilder hervorrufen, die nach Inkubation, klinischem Verlauf, histologischem Befund den postvaccinellen Paralyse beim Menschen vollkommen entsprechen. Bei der Verimpfung menschlichen Rückenmarkes analog der Methode von Högyes ist kein Tier erkrankt; auch die in den anderen Versuchsreihen bei fast allen Tieren beobachteten allgemeinen Störungen, wie Gewichtsabnahme, Freßunlust und ähnliches waren hierbei kaum oder gar nicht zu bemerken.

Mit der durch die geringe Zahl seiner Versuche noch gebotenen Vorsicht schließt Schweinburg unter Hinweis auf die Tatsache, daß auch bei der Behandlung des Menschen nach der Högyes-Methode die Lähmungen zu den allergrößten Seltenheiten gehören, daß der ausschlaggebende Faktor nicht die Zahl oder Virulenz der injizierten Erreger oder Toxine seien, sondern ausschließlich die Menge der Nervensubstanz, die beim Högyes-Verfahren nur einen Bruchteil der sonst injizierten Quantität darstellt. Die giftig wirkenden Bestandteile sind nach den Versuchen wie auch nach den Erfahrungen der Pasteur-Institute sowohl im frischen wie auch im getrockneten und erhitzten Mark vorhanden. Schweinburg glaubt, einen Hinweis auf die Natur dieser Giftstoffe darin finden zu können, daß bei der Methode von Alivisatos trotz der dabei geübten Injektion besonders großer Mengen bisher noch keine Lähmungen beobachtet worden sind. Er folgert daraus, daß die Giftstoffe mit den Fetten und Lipoiden, die vielleicht selbst die giftig wirkende Substanz darstellen, durch die gründliche Vorbehandlung mit Äther in Lösung gebracht seien und also nicht mitinjiziert werden. Nach einer uns brieflich gewordenen Mitteilung von Alivisatos aber sind unterdessen auch bei seiner Methode, allerdings nicht in seinem Institut, postvaccinelle Lähmungen beobachtet worden, so daß die eben geäußerte Hypothese stark erschüttert ist.

Der Ansicht von Schweinburg schließen sich Cornwall und Beer an, die bei Verimpfung eines normalen Affengehirns, das nach Fermischer Vorschrift mit 1% Carbol vorbehandelt war, nur ein Kaninchen an Lähmungen 18 Tage nach Beendigung der Behandlung eingehen sahen. Sie schließen aus ihren Versuchen, daß der Zusatz von Carbol den Giftstoff abschwächt. Aus dem uns vorliegenden Referat — die Originalarbeit war uns leider nicht zugänglich — kann man aber nicht ersehen, ob auch die notwendigen Kontrollversuche mit nicht karbolisiertem Gehirn angestellt worden sind.

Auf andere Weise versuchten Rochaix und Durand den Zusammenhang zwischen den Lähmungen und dem eingebrachten Eiweiß festzustellen. Sie dialysierten das Serum eines am 15. Behandlungstage an Myelitis erkrankten Patienten gegen Hirnsubstanz von Mensch, Kaninchen und Hund und fanden eine

positive Abderhaldensche Reaktion, die vorübergehend gegen Menschenhirn am stärksten war. Sie meinen, daß dieser Befund zugunsten der Theorie spreche, daß die Lähmungen durch cytotoxische Stoffe hervorgerufen werden, die auf die Neurone des Rückenmarkes und der Medulla wirken. Pribram und Pulay fanden, daß antirabisches Pferdeserum im Abderhalden-Versuch eine cytolytische Wirkung auf Kaninchenhirn hat. Die Beweiskraft dieser Versuche verliert aber an Bedeutung durch die Tatsache, daß auch bei gesunden Wutschutzpatienten in 11 Fällen 6 Tage und in 4 Fällen 8 Tage nach Beginn der Behandlung Kaninchen-nervensubstanz abbauende Fermente im Serum nachgewiesen werden konnten (Babes und Pitulescu). Pribram und Pulay fanden ferner, daß rabicides Pferdeserum, subcutan injiziert, beim Kaninchen eine intensive lokale Reaktion hervorruft, die in Entzündung, Infiltration und Nekrose jener Hautpartien besteht, auf welche das Serum längere Zeit einwirkte. Ein Gemisch von diesem Serum mit fixem Virus tötete Meerschweinchen und Mäuse, während bei Verwendung normalen Pferdeserums nichts erfolgte. Verff. schließen aus ihren Versuchen, daß es sich wahrscheinlich um die Wirkung der bei der Immunisierung mit Nervensubstanz entstehenden neurotoxischen Komponente handelt, durch welche Spaltprodukte aus der verwendeten Nervensubstanz frei werden, die die Wirkung hervorrufen. Wenn Koritschoner und Schweinburg das antirabische Serum mit dem der behandelten Wutschutzpatienten in Parallele setzen, da auch dieses zum mindesten gegen Ende der Behandlung Schutzstoffe enthalte, und dies zum Beweis für den Zusammenhang zwischen Myelitis und der Verimpfung von Nervensubstanz heranziehen, so erscheint uns dieser Schluß deswegen nicht angängig, weil die Erkrankungen in einem viel früheren Zeitpunkt der Behandlung einzutreten pflegen als rabicide Eigenschaften im Serum nachzuweisen sind.

Endlich wären noch Versuche von Joannovics zu erwähnen. Er beobachtete, daß Soldaten mit Schädelschußverletzungen geraume Zeit nach Abheilung der primären Wunde unter den Symptomen eines Hirnabscesses erkrankten. Bei der Operation stellte es sich aber heraus, daß ein solcher nicht vorlag, sondern daß es sich um multiple, zum Teil ausgedehntere Erweichungen im Gehirn handelte, die teilweise weit entfernt von der Schußverletzung lagen. In der Annahme, daß durch die Resorption zertrümmerten Hirngewebes im Organismus Substanzen gebildet werden, die cytotoxisch oder fermentativ abbauend auf lädierte Hirnsubstanz wirken, stellte er zur experimentellen Klärung der Frage Rattenversuche an. Er hämmerte wiederholte Male den Schädel der Tiere und injizierte ihnen eine Emulsion arteigener normaler Hirnsubstanz in die Bauchhöhle. Die öfters injizierten Ratten erkrankten am schnellsten unter allmählich zunehmender allgemeiner Abmagerung, tonisch-klonischen Krampfanfällen, die schließlich in allgemeine epileptiforme Konvulsionen übergingen. In einem solchen Anfall erfolgte dann der Tod der Tiere. Die zwar wiederholt gehämmerten, aber nur einmal mit Gehirnbrei vorbehandelten Tiere erkrankten später und unter weniger schweren Symptomen, während nur gehämmerte Ratten am längsten am Leben blieben. Die pathologischen Veränderungen des Gehirns bestanden bei der Gruppe I (wiederholt injiziert) in multiplen Erweichungsherden mit absteigender Degeneration im Rückenmark. Bei der Gruppe II (nur einmal injiziert) waren die Veränderungen analog, wenn auch nicht so ausgeprägt und konstant, und

bei Gruppe III (nur gehämmt) waren sie nur ausnahmsweise und in geringem Umfange zu finden. Das Zustandekommen der Erweichungen im Gehirn erklärt Joannovics demnach in der Weise, daß Hirnanteile durch das Trauma zerstört und ihre Zerfallsprodukte resorbiert werden. Hierdurch wird die Bildung von Reaktionskörpern veranlaßt, die spezifisch auf das Zentralnervensystem wirken. Diese Auffassung glaubt Joannovics auch für die Ätiologie der postvaccinellen Lähmungen verwenden zu dürfen.

Fassen wir das Ergebnis der zahlreichen über diese Frage erschienenen Arbeiten zusammen, so müssen wir bekennen, daß eine restlose Klärung noch nicht erfolgt ist. Nur eins ist mit Sicherheit anzunehmen, daß die Ursache der Myelitiden, soweit es sich um das streng umgrenzte Krankheitsbild handelt, nicht im Straßenvirus, sondern in der Impfung zu suchen ist. Welcher Bestandteil des Impfstoffes aber das eigentlich schädliche Agens ist, das wissen wir noch nicht.

Individuelle Disposition. Was von den eben geschilderten Möglichkeiten aber auch immer das ursächliche Moment darstellen möge, es reicht allein nicht aus, um das Zustandekommen der Erscheinungen zu erklären. Einerseits die Beobachtung, daß von den gleichzeitig mit demselben Impfstoff behandelten Personen immer nur eine erkrankt, andererseits die Tatsache, daß die Erkrankung zu den größten Seltenheiten gehört, fordern notwendigerweise als Vorbedingung eine besondere Disposition des Patienten. Babes meint, daß Lues und Alkoholismus wie auch Neurasthenie als prädisponierende Momente in Frage kommen, eine Annahme, die von ihm durch die Tatsache gestützt wird, daß vorzugsweise Bewohner der Stadt erkranken. Eine weitere Stütze findet diese Anschauung auch in anderen statistischen Erhebungen, wie weiter unten gezeigt werden soll (vgl. S. 112).

Dagegen muß man den von vielen Autoren hervorgehobenen Gelegenheitsursachen doch wohl etwas zurückhaltend gegenüberstehen. Als solche Gelegenheitsursachen werden angegeben: Lange Eisenbahnfahrt, Fußmärsche, Erkältungen, ja sogar ein einzelnes kaltes Bad. Bei der bekannten Neigung des Laien, alle möglichen Erkrankungen auf ein äußeres Ereignis zurückzuführen, muß der Zusammenhang derartiger Angaben mit der Erkrankung um so eher bezweifelt werden, als sie nur in einem verhältnismäßig kleinen Teil der Fälle angeführt werden (bei Simon 15 mal von 140 Erkrankungen). In der weitaus überwiegenden Mehrzahl haben die Krankheitserscheinungen mitten aus voller Gesundheit begonnen.

Statistik der Impflähmungen. In den vorhergehenden Absätzen sind bereits mehrfach statistische Angaben gemacht worden. Es ist natürlich von großem Interesse, über die Häufigkeit des Vorkommens im allgemeinen, über die Abhängigkeit von der Impfmethode und anderen Faktoren, über die Bevorzugung einzelner Altersklassen und Geschlechter usw. genauer orientiert zu werden. Über all diese Fragen könnte uns die Statistik Auskunft geben. Insbesondere wird man aus einer sich durch die Verschiedenheit der Impfmethode ergebenden Differenz in der Zahl der vorkommenden Lähmungen gewisse Schlüsse auf die Ätiologie ziehen bzw. die eine oder andere Theorie stützen können. Leider aber sind die Veröffentlichungen über das Vorkommen der Lähmungen, besonders diejenigen aus der letzten Zeit, viel zu ungenau und unvollständig, so daß ein absolut zutreffendes Bild zur Zeit nicht gegeben werden kann. Es dürfte hier für die Hygiene-Sektion des Völkerbundes eine lohnende Aufgabe sein, durch eine Sammelforschung brauchbares Zahlenmaterial zu erhalten.

Wenn wir trotzdem uns etwas genauer mit den statistischen Angaben befassen, so geschieht dies, weil bestimmte Tatsachen sich auch schon aus den jetzt vorliegenden Zahlen ergeben.

Die Häufigkeit der Erkrankungen beträgt nach Babes 1,3‰, nach Remlinger 0,8, nach Pelsler 0,77 und nach Simon 0,48‰. Die zwischen den Angaben der einzelnen Autoren bestehende Differenz — Babes' Zahl ist fast 3 mal so hoch wie die von Simon — spricht für die Ungenauigkeit der vorliegenden statistischen Unterlagen. So viel aber geht bereits mit Sicherheit aus diesen Ziffern hervor, daß es sich um eine relativ sehr seltene Erkrankung handelt.

Von besonderem Interesse dürfte es sein, die Häufigkeit der Lähmungen, verteilt auf die einzelnen Impfmethode, festzustellen. Die folgende Zusammenstellung (s. Tab. 17), die zum Teil der Arbeit von Simon entnommen ist, zum Teil auf brieflichen Mitteilungen beruht, die uns in dankenswerter Weise von den Leitern einzelner Institute zugegangen sind, kann natürlich auf Vollständigkeit keinen Anspruch erheben, und es ist auch nicht angebracht, aus diesen relativ kleinen Zahlen, bei denen schon ein einziger Fall das Prozentverhältnis beträchtlich verändern kann, allzuweit gehende Schlüsse zu ziehen. Nur eine Tatsache ist als besonders auffallend zu betrachten, daß nämlich die Dilutionsmethode ein im Verhältnis zu den anderen Impfverfahren äußerst günstiges Resultat aufweist. Nach einer Mitteilung von Herrn Prof. Szekel ist zwar in Budapest ein Fall von ascendierender Myelitis und ein Fall einer leichten Parese der unteren Extremitäten und der Harnblase beobachtet worden. Szekel führt aber beide Erkrankungen, die übrigens mit Genesung endeten, auf andere Ursachen zurück, die erste auf eine Influenza, die zweite auf eine Lues, wozu er sich berechtigt glaubt, da der betreffende Kranke derartige Paresen auch schon früher gehabt hatte. Selbst wenn man aber geneigt sein sollte, die beiden Fälle als durch die Impfung bedingt anzusehen, so ist doch die Morbiditätsziffer immer noch weit geringer als bei den anderen Methoden.

Tabelle 17.

Methode und Institut	Zahl der Behandelten	Zahl der Lähmungen		Zahl der Todesfälle
		absolut	%	
1. Klassische Methode Pasteurs in Paris .	32 045	6	0,018	2
2. Verstärkte Methode Pasteurs (Breslauer und Berliner Institut 1898—1918) . .	9 983	25	0,25	3
3. Verstärkte Methode Pasteurs Breslau 1906—1923 . . . . .	6 312	7	0,11	2
4. Verstärkte Methode Pasteurs [in Wien 1894—1915 . . . . .	6 814	0	0	0
1915—1923 . . . . .	7 875	35	0,44	8
5. Verstärkte Methode Pasteurs in Weltevreden <sup>1)</sup> . . . . .	3 452	10	0,28	4
6. Högyes-Methode in Weltevreden <sup>1)2)</sup> .	3 372	9	0,26	
7. Högyes-Methode in Madrid . . . . .	13 000	0	0	0
8. Högyes-Methode in Budapest . . . . .	118 258	0	0	0
9. Methode 1 Puscariu in Jassy 1896—1908 <sup>3)</sup>	3 300	15	0,45	0
10. Methode 2 Puscariu in Jassy 1908—1913 <sup>4)</sup>	3 940	0	0	0
11. Methode Babes-Puscariu in Bukarest .	6 525	8	0,12	4

<sup>1)</sup> Nur Europäer.

<sup>2)</sup> Die Lähmungen sind nur bei der verstärkten Methode beobachtet worden. Vgl. S. 106.

<sup>3)</sup> Siehe S. 69.      <sup>4)</sup> Siehe S. 70.

Geht aus den eben gemachten Ausführungen deutlich die Abhängigkeit der Lähmungen von der Impfmethode hervor, so fehlt es andererseits auch nicht an statistischen Belegen dafür, daß eine besondere Disposition des Patienten für das Zustandekommen der Erkrankung notwendig ist. Wir führen hierfür eine Zusammenstellung von Papamarku aus den Kriegsjahren 1914—1918 an, die zeigt, daß Militärpersonen, die dauernd unter dem Einfluß besonderer körperlicher und geistiger Anstrengungen standen, in einem 4 mal so hohen Prozentsatz erkrankten wie Zivilpersonen.

Tabelle 18.

Zahl der Behandelten		Darunter trat Lähmung auf
Militärpersonen	500	bei 5 = 1 : 100
Zivilpersonen	1653	„ 4 = 1 : 413.

Aber auch bei der Zivilbevölkerung machte sich unter dem Einfluß der Kriegsverhältnisse eine gesteigerte Disposition bemerkbar, wie aus den ebenfalls von Papamarku berechneten Zahlen der nachstehenden Tab. 19 hervorgeht.

Tabelle 19.

Bei vollkommen gleicher Impfmethode erkrankten

1906—1913 von 1842 Behandelten	4 = 1 : 460,
1914—1918 „ 724 „	3 = 1 : 241.

In noch krasserer Weise kommt der Einfluß des Krieges zum Ausdruck in den Ergebnissen des Wiener Institutes: bis zum Jahre 1915 ist von 6814 Geimpften kein einziger an einer Impflähmung erkrankt, von 1915—1923 dagegen von 7875 Personen 35 = 1 : 225. Da weder das Virus im Tierversuch gegenüber den früheren Jahren eine Veränderung zeigte, noch auch die Behandlungsmethode irgendwie modifiziert worden war, geht man wohl in der Annahme nicht fehl, daß der Krieg und die Nachkriegszeit mit ihren an das Nervensystem stark erhöhten Anforderungen eine ausschlaggebende Rolle gespielt hat. Ähnlich ist auch die Tatsache zu bewerten, daß auf Java von den Eingeborenen nur 2, von den Europäern hingegen 19 erkrankten, obgleich die Zahl der behandelten Eingeborenen doppelt so hoch war wie die der Europäer. Die Erklärung für diese Erscheinung kann man wohl darin suchen, daß das Nervensystem des Europäers durch die Tropen ungünstig beeinflusst wird (van Genderen).

Die Verteilung der Erkrankten nach Alter und Geschlecht ergibt folgendes: Nach Simon erkrankten 51 Männer und 9 Frauen. In der Zusammenstellung von Pelsler stehen 89 männlichen Wesen 16 weibliche gegenüber. Leider fehlen in beiden Arbeiten bei einer Reihe von Fällen die diesbezüglichen Angaben. Da man aber annehmen kann, daß die fehlenden sich ziemlich gleichmäßig auf die Geschlechter verteilen, darf man wohl auch aus diesen unvollständigen Ziffern schon seine Schlüsse ziehen. Das Verhältnis der weiblichen Erkrankten zu den männlichen ist demnach wie 1 : 5,6 bzw. 5,5. Diese Zahlen stimmen auch mit den Beobachtungen in Breslau überein, wo von 8 Erkrankten nur eine weiblichen Geschlechtes war. Die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes kann nun nicht etwa mit einer größeren Beteiligung der Männer an der Schutzimpfung erklärt werden. Wenn auch tatsächlich die Zahl der behandelten Männer z. B. auf der Breslauer Abteilung größer ist als die der Frauen, so ist dieser Unter-



schied doch nicht so groß, daß er die Differenz erklären kann. Es sind in den Jahren 1906—1914 und 1919—1923 (die Kriegsjahre sind wegen der veränderten Verhältnisse fortgelassen worden) 2788 männliche Personen gegenüber 1575 weiblichen behandelt worden, was einem ungefähren Verhältnis von 1 : 2 der Behandelten gegenüber 1 : 7 bei den Lähmungen entspricht. Wir können natürlich nicht sagen, ob die Beteiligung der Geschlechter an der Frequenz aller Pasteur-Institute eine ähnliche ist, möchten es aber doch mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit annehmen, da in Breslau dieses Überwiegen der Männer nicht nur in der Gesamtzahl der behandelten Patienten besteht, sondern sich jedes Jahr im einzelnen wiederholt.

In gleicher Weise scheint auch eine Bevorzugung der Erwachsenen vorzuliegen. Zerlegt man die Behandelten und die Erkrankten in 2 Altersklassen: 1. bis zu 12 Jahren, 2. über 12 Jahre, so ergibt sich für die behandelten Personen eine gemessen am Bevölkerungsaufbau relativ sehr starke Beteiligung der kindlichen Jahrgänge, indem auf der Breslauer Abteilung 1242 Personen unter 12 Jahren, 3111 ältere gegenüberstehen, was einem Verhältnis von 1 : 2,5 entspricht. Die Erkrankungsziffern für die beiden Altersgruppen aber verhalten sich bei Simon wie 1 : 9, bei Pelsler wie 1 : 8,8, in Breslau wie 1 : 7, in Weltevreden (van Genderen) wie 1 : 9,5. Nur Babes und Bobes nehmen, ohne zahlenmäßige Angaben zu machen, für Kinder eine Prädisposition an, die aber nach dem eben Ausgeführten nicht zu Recht bestehen dürfte.

Es handelt sich also um eine Erkrankung, von der in der Hauptsache erwachsene Personen männlichen Geschlechtes befallen werden.

Diese Tatsache steht in auffälliger Übereinstimmung mit der Beobachtung, daß auch Tabes und Paralyse beim männlichen Geschlecht weit häufiger sind als beim weiblichen, und daß unter den Männern vor allem die geistig arbeitenden betroffen werden. Die gleiche Übereinstimmung zwischen den metaluetischen Erkrankungen und den Impflähmungen kann man auch bezüglich ihrer verschiedenen Häufigkeit bei Kultur- und Naturvölkern feststellen. Die weiter oben mitgeteilten Zahlen aus dem Pasteurinstitut auf Java demonstrieren dies mit genügender Deutlichkeit. Man geht wohl nicht fehl, wenn man annimmt, daß die Ursache hierfür in der durch die starke Inanspruchnahme herabgesetzten Widerstandsfähigkeit des Gehirns in gewissen Kreisen der Kulturvölker zu suchen ist (van Genderen). Es kommt bei der Impflähmung wie auch bei der Metalues offenbar nicht auf eine allgemeine Schwächung des Organismus, sondern auf eine bestimmte Disposition des Zentralnervensystems an, die durch geistige Überanstrengung bedingt wird (Boecker).

Weiterhin dürfte es von Interesse sein, die Verteilung der Kranken auf die einzelnen weiter oben geschilderten Krankheitsgruppen kennen zu lernen. Den Arbeiten von Simon und Pelsler entnehmen wir folgende Tabelle:

Tabelle 20.

a) Von den 84 ausführlich geschilderten Fällen Simons waren:		
1. Facialislähmungen . . . . .	3,57%	} 7,14%
2. Multiple Lähmungen . . . . .	3,57%	
3. Paresen der Beine mit Urin- und Kotverhaltung . . . . .	9,52%	} 49,99%
4. Paraplegien der unteren Extremitäten . . . . .	40,47%	
5. Aufsteigende Lähmungen . . . . .	42,85%	

b) Pelsers verteilt seine 143 Fälle folgendermaßen:

1. Neuritische Formen . . . . .	12%
2. Paraparesen bzw. Paraplegien der Beine . . . . .	57%
3. Aufsteigende Lähmungen . . . . .	29%
4. Psychische Fälle . . . . .	2%

Daß diese Zahlen kein absolut genaues Bild von der tatsächlichen Häufigkeit der einzelnen Krankheitsformen geben, geht schon aus den beträchtlichen Differenzen dieser beiden Tabellen hervor und ist ja bei der Kleinheit der Zahlen nicht anders zu erwarten. Insbesondere aber ist zu berücksichtigen, daß die leichten Formen der Erkrankungen in Gestalt von Facialislähmungen sicher bedeutend häufiger sind, als es hier den Anschein hat.

Die Letalität der Erkrankung wird von Simon mit 22,6% angegeben, eine Ziffer, die uns deswegen als zu hoch erscheint, weil man annehmen kann, daß fast alle tödlich verlaufenden Fälle bekannt geworden sind, während die wieder gesund gewordenen, insbesondere die leicht verlaufenen in der Literatur nicht alle erwähnt, zum Teil vielleicht gar nicht einmal zur Kenntnis des Arztes gekommen sind. Auffallenderweise ist aber der Prozentsatz der Letalität bei den in der obigen Tab. 17 aufgeführten Fällen, obgleich es sich teilweise um eine ganz andere Zusammenstellung handelt, fast der gleiche (20,0); wir möchten dies aber nur als einen Zufall ansehen. Pelsers gibt die Letalität mit 13% an.

Wichtiger noch erscheint es uns — und hierüber ein richtiges Bild zu gewinnen, ist aus den vorliegenden Zahlen schon eher möglich — sich über die Letalität der einzelnen Krankheitsformen zu orientieren. Simon gibt folgende Zahlen an: Von 34 Paraplegien der Beine sind 3 = 3,8% tödlich verlaufen; von den 36 aufsteigenden Lähmungen sind 15 = 41,6% verstorben. Pelsers gibt die Tödlichkeit der unter dem Bilde der Landry'schen Paralyse Erkrankten sogar mit 50% an.

Die Prognose der postvaccinellen Lähmungen ist demnach bei den Neuritiden als gut, bei den Paraplegien als mäßig günstig, bei den aufsteigenden Lähmungen als sehr ernst zu bezeichnen.

Im großen und ganzen aber ergibt sich aus den bisher vorliegenden Statistiken trotz ihrer großen Unvollkommenheit das Eine mit Sicherheit, daß die Erkrankung relativ selten ist und im Verhältnis zu der segensreichen Wirkung der Schutzimpfung nicht in der Lage ist, diese irgendwie zu diskreditieren, ja nicht einmal die weitgehende Indikationsstellung, zu der wir heute noch gezwungen sind, und bei der viele Leute unnötigerweise sich einer Behandlung unterziehen müssen, irgendwie zu beeinträchtigen. Andererseits aber wird es unser Bestreben sein müssen, die Zahl der Erkrankungen, die offensichtlich mit der angewendeten Impfungsmethode im Zusammenhang steht, noch mehr herabzudrücken durch Anwendung geeigneter Verfahren, die bei gleicher Schutzwirkung gar keine oder fast keine Lähmungen im Gefolge haben, wie es bei der Dilutionsmethode der Fall ist.

#### i) Statistik der Impferfolge.

Daß die Schutzimpfung eine, oder besser gesagt die erfolgreiche Methode zur Verhütung des Ausbruchs der Lyssa beim Infizierten ist, dafür bedarf es heute keines Beweises mehr. Schwieriger ist es dagegen, genaue zahlenmäßige

Angaben über die Erfolge zu machen, da die Vergleichszahlen der unbehandelten Fälle fehlen. Jetzt, wo der größte Teil der Gebissenen den Pasteur-Instituten zugeführt wird, sind sie überhaupt nicht mehr zu bekommen, und die aus früherer Zeit vorliegenden sind bezüglich ihrer Zuverlässigkeit mit einem großen Fragezeichen zu versehen, da wohl bei weitem nicht alle Verletzungen durch tolle Tiere zur Kenntnis der Öffentlichkeit gelangt sind, andererseits auch die Diagnosestellung der Lyssa nicht so zuverlässig war wie heute. Nach Dujardin-Beaumetz erkranken 14% der unbehandelten Gebissenen, nach Ruffer 15%, nach Horsley 16%, nach Högyes 15–16%, nach Marx 10–12%<sup>1)</sup>. Dem Werke von Schüder entnehmen wir folgende Tab. 21, in der der Prozentsatz der Mortalität zwischen 4,6 und 19,9 in den verschiedenen Ländern schwankt.

Tabelle 21.

Land	In den Jahren	Anzahl der Verletzten	Anzahl der Verstorbenen	Prozent
Preußen . . . . .	1883—1884 1891—1897 1897—1899	826	38	4,6
Bayern . . . . .	1863—1867 u. 1874	936	92	9,8
Sachsen . . . . .	1874—1879 1864—1871	166	10	6,0
Württemberg . . . . .	1873—1879	624	35	5,6
Baden . . . . .	1862—1866	64	5	7,0
Elsaß-Lothringen . . . . .	1882—1883 1863—1868	12	2	16,6
Frankreich . . . . .	1871—1874 1883—1886, 1887	1581	282	17,9
Seinedepartement (allein) .	1876—1888	431	86	19,9
Paris (allein) . . . . .	1878—1883	515	81	15,7
Österreich . . . . .	1897 1881—1886 1890—1895	6528	353	5,4
Niederösterreich (allein) .	1879—1885	394	48	12,2
Wien (allein) . . . . .	1879—1886	429	44	10,3
Ungarn . . . . .	1881—1888 1890—1898	3133	326	10,4
Japan . . . . .	1893	143	15	10,3
	Summe	14 959	1325	8,9

In dieser Tabelle sind auch diejenigen Fälle mitgerechnet, welche von nur wutverdächtigen Tieren gebissen worden sind. Der Mortalitätsprozentsatz wird natürlich höher, wenn man nur die von sicher tollen Tieren Gebissenen in Rechnung setzt. Es ist dies von mehreren Autoren versucht worden. Das Ergebnis findet sich in der folgenden Zusammenstellung nach Schüder:

<sup>1)</sup> Kirchners Zahlen (1453 Gebissene, 2,3% gestorben) entstammen dem Deutschland der Jahre 1891—1901, als schon eine Reihe von Pasteur-Instituten bestand. Sie können daher für die Beurteilung der Mortalität bei Lyssa ohne Schutzimpfung nicht verwertet werden. Man darf mit Sicherheit annehmen, daß bei dem großen Interesse, das man schon damals in Deutschland für die Pasteursche Entdeckung hatte, im wesentlichen solche Personen damals ungeimpft geblieben sind, die entweder nur sehr leicht oder von wenig wutverdächtigen Tieren verletzt waren.

Tabelle 22.

Autor	Zahl der Fälle	Davon gestorben	Prozent
Tardieu, Thamhayn und Bouley	855	399	46,7
Bouley . . . . .	320	129	40,31
Proust . . . . .	255	126	49,4

Diese hohen Ziffern entsprechen nun sicher nicht den tatsächlichen Verhältnissen, sondern beruhen unserer Ansicht nach auf einer mangelhaften Statistik, indem wahrscheinlich — die Angaben stammen aus der Zeit vor Pasteur — nur diejenigen Bißverletzungen mitgerechnet wurden, bei denen durch die Erkrankung eines Gebissenen die Tollwut sichergestellt war. Während so zwar alle Todesfälle an Lyssa berücksichtigt sind, hat man doch wohl eine große Zahl von toten Tieren stammender Verletzungen außer Betracht gelassen, und das muß natürlich ein schiefes Bild geben. Hohe Mortalitätsziffern sind allerdings in den Ländern anzunehmen, in denen häufiger Verwundungen durch wild lebende Tiere, wie z. B. Wölfe, vorkommen, deren Bisse wegen ihrer Größe und Tiefe eine sehr ungünstige Prognose geben. Hierbei wird mit einer Mortalität von etwa 60% und höher gerechnet.

Im Durchschnitt aber kann man wohl bei unbehandelten Fällen mit einer Mindestmortalität von 10—15% rechnen. Demgegenüber verfügen wir nun bei den behandelten Personen über eine ziemlich genaue Statistik, aus der, um es vorweg zu nehmen, hervorgeht, daß der Prozentsatz der Todesfälle durch die Behandlung auf weniger als 1% herabgedrückt worden ist.

Wenn man aber die Erfolge der einzelnen Immunisierungsmethoden und Institute miteinander vergleichen will, so darf man nicht vergessen, daß mehrere Faktoren geeignet sind, die statistischen Ergebnisse in günstiger oder ungünstiger Richtung zu beeinflussen. Bringt man die trotz Schutzimpfung Erkrankten in Beziehung zu der Gesamtzahl der Behandelten, so wird das Ergebnis als zu günstig dargestellt, weil auch Personen behandelt werden, die von nicht-wutkranken Tieren verletzt sind. Man teilt daher die Patienten in 3 Kategorien (Pasteursches Schema):

A. Die Tollwut des verletzenden Tieres ist durch Negrische Körperchen oder Tierversuch nachgewiesen.

B. Die Tollwut des verletzenden Tieres ist durch tierärztliches Zeugnis als sehr wahrscheinlich anzunehmen.

C. Der Tollwutverdacht hat sich nicht bestätigt, oder es hat überhaupt keine Untersuchung des verletzenden Tieres stattgefunden.

In den Statistiken einiger Institute wird von der Rubrik C noch eine weitere Rubrik

D. ausgesondert, welche diejenigen Fälle umfaßt, bei denen nachträglich der Tollwutverdacht mit Sicherheit ausgeschlossen worden ist.

Die Rubrik C umfaßt demnach eine nicht genau zu ermittelnde Zahl von Personen, die mit Wutvirus gar nicht infiziert waren, und ist je nach der Mentalität der Bevölkerung verschieden groß: in aufgeklärten Ländern werden sich viele in übertriebener Vorsicht impfen lassen, in weniger kultivierten Gegenden wird die Feststellung der Tollwut in einem höheren Prozentsatz unterbleiben. Andererseits aber ist es auch nicht angängig, nur die Rubriken A und B in Rechnung zu setzen, weil dadurch die Resultate in ungerechtfertigter Weise ver-

schlechtern werden. Weiter ist bei derartigen vergleichenden Statistiken zu berücksichtigen die verschiedene Häufigkeit schwerer, an und für sich prognostisch ungünstiger Verletzungen. Institute mit vielen Gesichtsbissen und mit zahlreichen, durch Wölfe verursachten Verletzungen werden selbstverständlich eine schlechtere Statistik aufweisen, als solche, bei denen, wie in Lyon, fast die Hälfte der Behandelten überhaupt nicht gebissen, sondern nur beleckt worden ist, wobei die Gefahr einer Infektion unvergleichlich geringer ist. Ferner ist die für den Erfolg der Impfung sehr maßgebliche Zeit in Rücksicht zu ziehen, die zwischen der Verletzung und dem Behandlungsbeginn verfließen ist, die in Ländern mit schlechten Verkehrsbedingungen viel größer sein wird als in den sich aller modernen Verkehrsmittel erfreuenden Staaten.

Auch die Virulenz des Straßenvirus scheint nicht immer gleich zu sein und örtlichen wie auch zeitlichen Schwankungen unterworfen zu sein. So berichtet Boecker, daß die Lyssamortalität sowohl unter den in Berlin wie auch in Paris behandelten Personen ständig abgenommen habe, auch innerhalb von Perioden absolut gleicher Behandlungsmethoden. Boecker weist zur Erklärung dieser Erscheinung daraufhin, daß außer anderen Faktoren auch die biologischen Eigentümlichkeiten des betr. Passagestammes an dem Behandlungserfolg mitbeteiligt sein können, die bei den in den verschiedenen Instituten im Gebrauch befindlichen Virusstämmen wenigstens in bezug auf die Virulenz für Kaninchen sicher recht verschieden sind. Es liegt auf der Hand, dann auch an eine Minderung der Virulenz des Straßenvirus zu denken, das in den Versorgungsgebieten dieser beiden Institute heimisch ist. Andererseits weist Alivisatos darauf hin, daß in Serbien ein besonders virulentes Virus vorhanden zu sein scheint, was aus der auffallend kurzen Inkubation der mit dortigem Straßenvirus infizierten Kaninchen hervorgeht. Derartige Verschiedenheiten der Virulenz sind uns ja auch von anderen pathogenen Keimen her wohl bekannt; sie findet ihren Ausdruck nicht nur im Laboratoriumsversuch, sondern auch im Verlauf ganzer Epidemien (z. B. Scharlach mit vorzugsweiser Beteiligung der Nieren, ein andermal ohne alle Komplikationen, ein drittes Mal mit Bevorzugung der Erkrankungen des Mittelohres).

Und endlich ist auch die Zuverlässigkeit der Beobachtung der aus der Behandlung entlassenen Patienten nicht überall gleich. Obwohl ja in allen Staaten eine Meldepflicht für Tollwut besteht, kommt selbst in Ländern mit gut geordnetem Sanitätswesen nicht jeder Fall zur Kenntnis der Behörden, sei es, weil überhaupt kein Arzt zugezogen worden ist, sei es, weil die Krankheit nicht erkannt wurde oder auch trotzdem die Meldung unterlassen wurde. In wieviel stärkerem Maße werden da diese Faktoren in dünn besiedelten und schwer zugänglichen Gebieten eine Rolle spielen!

Durch diese Faktoren — meist treffen die ungünstigen bei dem Material eines Institutes alle zusammen — werden die Ergebnisse der Behandlung in einem Sinne beeinflusst, der mit der angewendeten Methode in keinem Zusammenhang steht.

Es hat sich nun allgemein der Brauch herausgebildet, diejenigen Todesfälle, die während oder innerhalb 14 Tagen nach Beendigung der Behandlung eintreten, bei der statistischen Berechnung auszuschalten („reduzierte Mortalität“); man begründet dieses Vorgehen damit, daß erst nach dem genannten Zeitpunkt eine

vollausgebildete Immunität vorhanden ist, so daß also nur die zu einem späteren Zeitpunkt Erkrankten als Versager der Behandlungsmethode anzusehen sind. Diese Anschauung scheint uns aber nicht zu Recht zu bestehen. Selbstverständlich wird man diejenigen Fälle, die spät, d. h. erst mehrere Tage nach der Verletzung zur Impfung kommen und dann während oder innerhalb 14 Tagen nach Beendigung der Kur erkranken, nicht einem Versagen der Methode zuschreiben dürfen. Wenn aber die Impfung rechtzeitig, d. h. innerhalb der ersten 3 Tage begonnen und danach ordnungsgemäß durchgeführt worden ist, so muß auch eine frühzeitige Erkrankung als ein Versagen der Schutzimpfung angesehen werden. Es geht doch nicht an, eine Anzahl schwerer Fälle — allermeist handelt es sich nämlich um Gesichts- oder Kopfverletzungen, bei denen es so frühzeitig zum Ausbruch der Erkrankung kommt — einfach auszuschalten. Daß dies nicht gerechtfertigt ist, und daß es sich tatsächlich um ein Versagen der angewandten Methode handelt, die eben in der zur Verfügung stehenden Zeit einen ausreichenden Schutz nicht zu gewähren vermag, geht allein schon aus der Tatsache hervor, daß bei geeigneten, stärker wirkenden Methoden (Babes, Alivisatos) die Mortalität auch dieser prognostisch ungünstigen Fälle hinter der gewöhnlich angewandten Verfahren zurückbleibt. Es ist also doch möglich, auch bei der Gefahr einer Früherkrankung eine ausreichende Immunität herzustellen, und so dürfte es wohl richtig sein, auch diejenigen Fälle, die während oder kurz nach der Behandlung erkranken, als Versager anzusehen, sofern die Impfung nur rechtzeitig begonnen worden ist.

Wir haben daher, soweit uns die Unterlagen dafür zur Verfügung standen — leider war dies in vollständiger Weise nur bei 4 Instituten der Fall — die Ergebnisse nach diesem Gesichtspunkte zusammengestellt. Sie finden sich in der folgenden Tabelle:

Tabelle 23.

Bezeichnung des Institutes	Zahl der Be- handelten	Zahl der Ge- storbenen	%	Versager			
				nach Pasteurscher Berechnung <sup>1)</sup>		nach unserer Berechnung <sup>2)</sup>	
				abs. Zahl	%	abs. Zahl	%
Paris . . . . .	26 137	108	0,41	61	0,24	89 (97)	0,34 (0,37)
Breslau . . . . .	6 147	41	0,66	18	0,29	32 (35)	0,52 (0,56)
Budapest 1917—1924	38 775	108	0,28	22	0,05	61 (100)	0,15 (0,26)
Nisch (1921—1924)	6 846	19	0,27	0	0	5 (12)	0,07 (0,17)

Die Mortalitätswerte sind nun insofern als etwas zu günstig dargestellt, als von den Behandelten ein immerhin beträchtlicher Prozentsatz (Paris 35,3, Breslau 26,3) der Rubrik C angehört, von denen ein Teil als nichtinfiziert angesehen werden muß. Eine genaue Angabe über diese Nichtinfizierten läßt sich nicht machen. Um aber ein möglichst zuverlässiges Ergebnis zu haben, dürfte es angebracht sein, etwa die Hälfte der Rubrik C als von nicht toten Tieren verletzt

<sup>1)</sup> Nur diejenigen Fälle werden als Versager angesehen, die nicht während der Impfung oder innerhalb von 14 Tagen nach ihrer Beendigung erkranken.

<sup>2)</sup> Als Versager werden auch alle die Fälle angesehen, die in der in der Anm. 1 angegebenen Periode erkranken, wenn der Beginn der Impfung rechtzeitig erfolgte. Bei der zuerststehenden Zahl gelten als rechtzeitiger Beginn die ersten 3 Tage, bei den in Klammern angegebenen die ersten 6 Tage nach dem Biß.

anzusehen. Schaltet man diese Rubrik zur Hälfte aus, so ergeben sich entsprechend der oben aufgestellten Tabelle folgende Zahlen:

Tabelle 24.

Bezeichnung des Institutes	Zahl der Be- handelten	Zahl der Todesfälle	%	Versager			
				nach Pasteurscher Berechnung		nach unserer Berechnung	
				abs. Zahl	%	abs. Zahl	%
Paris . . . . .	21 525	108	0,5	61	0,28	89 (97)	0,41 (0,45)
Breslau . . . . .	5 339	41	0,76	18	0,33	32 (35)	0,6 (0,65)

Es zeigt sich also, wie schon eingangs gesagt, daß die Mortalitätsziffer gegenüber den Unbehandelten ganz beträchtlich geringer ist, daß sie, selbst wenn man die Todesfälle in Betracht zieht, für die ein Versagen der Impfung nicht angenommen werden kann, noch unter 1% der Gebissenen bleibt. Für diejenigen Fälle, die rechtzeitig zur Behandlung gekommen sind, beträgt sie sogar nur  $\frac{1}{2}\%$  und darunter. Wir möchten darauf verzichten, aus den hier mitgeteilten Zahlen Rückschlüsse auf die Güte der in den einzelnen Instituten angewendeten Impfverfahren zu ziehen. Dazu fehlen die genauen Unterlagen. Denn wenn es auch so scheint, als ob die Högyesmethode mit 0,05% Versager ein mehr als vierfach so günstiges Resultat als Paris und beinahe sechsfach so günstiges als Breslau aufweist (s. Tab. 23), so wird diese Differenz, wenn man nach unserem Vorschlage vorgeht, doch bedeutend kleiner. Es sei noch hervorgehoben, daß Fermi in seiner Monographie „I metodi Fermi“ angibt, mit seiner Methode in den letzten 10 Jahren überhaupt keinen Todesfall gehabt zu haben.

Um über den Wert der einzelnen Impfungen richtig orientiert zu werden, bedarf es eingehender Untersuchungen, die bereits von dem einen von uns (L.) in Angriff genommen sind und zu denen die Unterstützung aller Pasteur-Institute erbeten ist.

Prognose der Behandlung. Wie weiter aus den zahlenmäßigen Ergebnissen hervorgeht, ist der Erfolg der Impfung von mehreren Faktoren abhängig, als deren wichtigster der Sitz und die Schwere der Bißverletzung anzusehen sind. Genau wie bei den Unbehandelten ist auch bei den trotz Schutzimpfung Verstorbenen die Entfernung der Bißstelle vom Zentralnervensystem von großer Bedeutung. Während im allgemeinen am Rumpf und den Extremitäten nur sehr tiefe und ausgedehnte Verletzungen zum Ausbruch der Krankheit führen, erkranken von den am Kopf und Gesicht Verletzten auch solche, bei denen die Haut nur ganz oberflächlich geritzt worden ist. Gerade die Kopfverletzungen sind es, bei denen der Ausbruch der Erkrankung meistens sehr frühzeitig — schon während oder unmittelbar nach der Behandlung — erfolgt. Klar und deutlich beweisen das sämtliche Statistiken, von denen als Beleg hier die Zahlen der Institute von Paris, Breslau und Nisch angeführt seien (Tab. 25, S. 120).

Es sind also prognostisch am ungünstigsten zu beurteilen die Bisse am Kopf und im Gesicht, dann folgen im weiten Abstand die Verletzungen der Hände und Unterarme; die geringste Gefahr bieten die Wunden am Rumpf und den unteren Extremitäten. Sicher spielt dabei auch die Tatsache eine Rolle, daß in derselben Reihenfolge, wie die Gefährlichkeit des Bisses abnimmt, die Stärke der Bekleidung zunimmt. Doch dürfte der ausschlaggebende Faktor wohl die größere oder geringere Nähe des Gehirns sein.

Am gefährlichsten sind die Bisse von Wölfen und Schakalen mit ihren tiefen und ausgedehnten Verletzungen. Auch Katzenbisse sind als sehr ungünstig anzusehen, da diese Tiere zwar selten beißen, aber wenn sie es tun, sich tief einzubeißen pflegen. Dann erst kommen in der Reihenfolge der Gefährlichkeit die Verletzungen durch Hunde. Übertragungen der Lyssa durch andere Tiere gehören zu den Seltenheiten.

Tabelle 25.

Sitz des Bisses	Zahl der Behandelten	davon gestorben	%
Paris			
Kopf, Gesicht . . . . .	2 325	48	2,06
Obere Extremität . . . . .	13 787	42	0,31
Untere Extremität und Rumpf . . .	10 025	18	0,17
Breslau			
Kopf, Gesicht . . . . .	369	24	6,5
Obere Extremität . . . . .	3 590	13	0,36
Untere Extremität und Rumpf . . .	2 188	4	0,18
Nisch			
Kopf, Gesicht . . . . .	459	6	1,3
Obere Extremität . . . . .	3 247	9	0,27
Untere Extremität und Rumpf . . .	2 989	0	0

Von großer Wichtigkeit für den Erfolg der Impfung ist ferner der möglichst frühzeitige Beginn der Behandlung. Je mehr Zeit zwischen der Verletzung und dem Anfang der Impfung verstrichen ist, um so ungünstiger sind die Erfolge. Babes stellte den Prozentsatz der Todesfälle nach dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginnes fest und fand, daß von den am 1. und 2. Tage nach der Verletzung in Behandlung getretenen Personen 0,088%, von den am 3. bis 5. Tage 0,079%, von den am 5. und 6. Tage aber 0,124% gestorben sind. Nach Diaptoptoff starben von den in der ersten Woche nach dem Biß zur Behandlung gekommenen 0,56%, von den in der zweiten Woche 1,66%, von den in der dritten 3,19%. In Niederländisch-Indien sind von den innerhalb 7 Tagen nach dem Biß zur Kur erschienenen Personen 1,96%, von den später gekommenen aber 3,37% verstorben.

Gegenüber den eben genannten Faktoren — Sitz und Schwere der Verletzung, Zeitraum zwischen Biß und Behandlungsbeginn — spielt das Alter des Patienten nur eine untergeordnete Rolle für die Prognose des Schutzimpfungserfolges. Es kommt vor, daß alte Leute trotz rechtzeitiger und intensiver Behandlung bei relativ leichten Verletzungen dennoch erkranken, und man erklärt sich dies damit, daß der Organismus im hohen Alter nur schlecht oder gar nicht aktiv immunisiert werden kann. Ebenso scheint auch das Kindesalter dem eingedrungenen Lyssaerreger einen geringeren Widerstand entgegenzusetzen bzw. in der Bildung der Antikörper zu versagen, was daraus hervorgeht, daß von den im Alter bis zu 12 Jahren stehenden 1724 Patienten der Breslauer Abteilung 25 = 1,48%, von den 4423 über 12 Jahre alten aber nur 16 = 0,36% gestorben sind. Man könnte nun annehmen, daß vielleicht eine größere Beteiligung des kindlichen Alters an den an und für sich ungünstigeren Kopf- und Gesichtsverletzungen diese immerhin beträchtliche Differenz erklärt, und tatsächlich ist



auch der Prozentsatz dieser gefährlichen Verletzungen bei den Kindern mit 14% der insgesamt behandelten jüngeren Individuen fast sechsmal so groß wie bei den über 12 Jahre alten, wo er 2,5% beträgt. Dennoch aber reicht dies zur Erklärung nicht aus, da die Mortalität der Kopfverletzungen bei den Kindern 7,78%, bei den älteren aber nur 4% beträgt, ähnlich wie bei der Gesamtheit aller anderen Bisse, wo die entsprechenden Zahlen 0,4% und 0,2% sind. Vielleicht spielt aber der Umstand eine Rolle, daß der Weg von der Bißstelle zum Gehirn beim Kind kürzer ist als beim Erwachsenen, so daß es dadurch häufiger zu einer Erkrankung kommt, ehe die Immunkörperbildung in ausreichendem Maße erfolgt ist. Bei den Kopfverletzungen ist diese Differenz der Weglänge allerdings nicht sehr groß.

Wie bei jeder medizinischen Maßnahme aber kommen auch bei der Lyssa Versager vor, für die wir eine befriedigende Erklärung nicht zu geben vermögen. Trotz rechtzeitigen Beginnes und sachgemäßer Durchführung der Behandlung, trotzdem es sich um eine im allgemeinen als prognostisch durchaus günstig anzusehende Bißwunde handelt, erkranken zuweilen Patienten Wochen und Monate nach Abschluß der Impfung. Man sucht sich dies damit zu erklären, daß es sich um Personen handelt, bei denen das Virus durch eine interkurrente Erkrankung, einen Schock, ein Trauma, eine plötzliche sehr große körperliche Anstrengung die Oberhand über die Antikörper gewinnt und die Erkrankung herbeiführt. So unbefriedigend diese Erklärung auch anmutet, wir haben zur Zeit keine bessere.

#### **k) Indikation der Schutzimpfung.**

Da die Schutzimpfung die einzige Möglichkeit darstellt, den Ausbruch der Krankheit zu verhüten, und damit überhaupt die einzige Maßnahme ist, den Gefährdeten vor dem sicheren Untergang zu retten, da wir aber andererseits kein Mittel besitzen, um am Gebissenen das Vorliegen einer Infektion zu erkennen, so ist es notwendig, die Schutzimpfung in allen Fällen vorzunehmen, bei denen auch nur der leiseste Verdacht einer Infektionsmöglichkeit besteht. So bedürfen natürlich alle diejenigen einer Behandlung, die von nachweislich toten Tieren gebissen, gekratzt oder geleckert worden, überhaupt mit deren Speichel an unbedeckten Hautstellen in Berührung gekommen sind. Darüber hinaus aber müssen auch diejenigen Personen, bei denen die Tollwut des verletzenden Tieres nur als wahrscheinlich, ja sogar nur als möglich erscheint, immunisiert werden. Oft ist es nämlich unmöglich, das verletzende Tier zur Untersuchung zu bekommen, da es dem Eigentümer entlaufen oder überhaupt unbekannt ist. Aber selbst, wenn der beißende Hund anscheinend gesund ist, muß in Gegenden, in denen in der letzten Zeit Fälle von Tollwut vorgekommen sind, die Schutzimpfung angeraten werden, da der Speichel im allgemeinen schon 2—3 Tage, in selteneren Fällen sogar bis 11 Tage vor dem Auftreten der ersten Symptome infektiös ist (vgl. S. 22). In diesen Fällen muß durch eine Beobachtung des lebenden Hundes bis zum 10. Tage, nach einer neuerdings von Panisset und Verge aufgestellten Forderung sogar bis zum 15. Tage nach dem Biß jeder Tollwutverdacht erst ausgeschlossen werden, bevor man die Behandlung abbricht. Es sei noch darauf hingewiesen, daß es in solchen Fällen durchaus notwendig ist, den Hund lebend beobachten zu lassen, da auf diese Weise der Lyssaverdacht am schnellsten wieder beseitigt werden kann. Zwar besteht die Möglichkeit, daß Hunde von der Tollwut wieder genesen können; derartige Fälle sind aber so extrem selten beobachtet

worden, daß sie vernachlässigt werden können. Denn sonst müßte man jeden Gebissenen impfen, und das würde natürlich zu weit führen.

Marie und Remlinger haben eine Tabelle aufgestellt, aus der alle behandlungsbedürftigen Fälle, in denen die Tollwut des verletzenden Tieres nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, hervorgehen. Wir haben diese Tabelle, da sie uns nicht klar genug erscheint, etwas abgeändert.

Tabelle 26.

Das verletzende Tier ist		
1. eingegangen vor Ablauf von 10 Tagen nach dem Biß, 2. getötet vor Ablauf von 10 Tagen nach dem Biß, 3. verschwunden, 4. unbekannt,	}	<i>Spezifische Behandlung.</i>
Das verletzende Tier ist		
5. am Leben, kommt in 10 tägige Beobachtung	} <i>zunächst spezifische Behandlung;</i>	wenn das Tier während der Behandlung a) an der Wut erkrankt, b) unter verdächtigen Symptomen eingeht, } <i>Fortsetzung der spezifischen Behandlung,</i> c) erkrankt, aber am 10. Tage noch lebt, } <i>Fortsetzung der Behandlung, bis Tollwut sicher ausgeschlossen ist,</i> d) nach 10 Tagen noch unverändertgesund ist, } <i>Abbruch der Behandlung.</i>

Es ist klar, daß bei einer derartig weitgehenden Indikationsstellung zahlreiche Fälle sich überflüssigerweise einer Impfung unterziehen. Es erscheint aber besser, 99 Personen unnötigerweise den Unbequemlichkeiten einer Impfkur zu unterwerfen, als auch nur in einem einzigen Falle sich den Vorwurf machen zu müssen, durch Unterlassung der Behandlung den Tod eines Menschen an Lyssa verschuldet zu haben; besonders in der augenblicklichen Zeit einer fast über alle Länder Europas sich erstreckenden weiten Verbreitung der Tollwut wird man in der Indikationsstellung sehr weitgehen müssen, um keine unangenehmen Überraschungen zu erleben.

Eine Kontraindikation der Schutzimpfung gibt es nicht. Bei jedem Lebensalter, bei allen chronischen wie akuten Krankheiten, kann und muß die Schutzimpfung, da wo sie nötig erscheint, vorgenommen werden.

### 1) Dauer des Impfschutzes.

Die Frage, wie lange der Impfschutz vorhält, ist nicht nur von theoretischem Interesse, sondern hat eine praktische Bedeutung sowohl für die nicht allzu seltenen Fälle wiederholter Bißverletzungen des Menschen, als auch für die allgemeine Impfung der Hunde. Im Tierversuch hatten nach Babes (5) 21% der geimpften Hunde ihre Immunität bereits nach einem Jahr, 33% nach 2 Jahren verloren. Bei dem Rest hielt sie bis zu 5 Jahren vor. Es treten also starke individuelle Schwankungen deutlich in die Erscheinung. Schwieriger als im Tierversuch ist die Frage nach dem Vorhalten der Immunität beim Menschen zu beantworten, da wir hier auf die äußerst seltenen Zufallsbeobachtungen angewiesen sind, daß ein Mensch nach Beendigung der Schutzimpfung abermals

gebissen wird und sich dann der Schutzimpfung nicht wieder unterzieht. Aber auch dann sind nur diejenigen Fälle für den vorliegenden Zweck zu verwenden, in denen es zu einer Erkrankung kommt, da aus dem Ausbleiben derselben keine Schlüsse auf das Vorhandensein einer Immunität gezogen werden können. Bisher ist nur ein einziger derartiger Fall bekannt, wo ein Mann 4 Jahre nach der Schutzimpfung zum zweiten Male gebissen wurde, sich nicht noch einmal impfen ließ und dann an Lyssa starb (de Blasi und Russo Travali).

Aus diesem einen Fall lassen sich natürlich irgendwelche Schlüsse auf die Dauer der Immunität nicht ziehen; man kann nur sagen, daß hier die Immunität nach 4 Jahren erloschen gewesen ist. Aus den obenerwähnten Tierversuchen aber schließt Babes, daß man die Impfung, wenn eine zweite Infektion innerhalb  $1\frac{1}{2}$  Jahren nach ihrer Beendigung erfolgt, nicht zu wiederholen braucht. Abgesehen davon, daß 21% der Tiere in den zitierten Versuchen schon nach einem Jahr sich als nicht mehr immun erwiesen, glauben wir, derartig bedeutungsvolle Schlüsse aus dem Tierversuch nicht auf den Menschen übertragen zu dürfen. Es könnte das leicht zu verhängnisvollen Folgen führen. Wir halten es in dem Falle einer wiederholten Bißverletzung für angebracht, schon wenn die zweite Verletzung später als ein Vierteljahr nach beendeter Behandlung erfolgt, die Schutzimpfung zu wiederholen, mit Ausnahme der Fälle, die als prognostisch besonders ungünstig gelten (Kopf- und Gesichtsverletzungen usw.), bei denen die Impfung in jedem Falle von neuem durchzuführen ist. Wir halten es nicht für ausreichend, wie Herrmann es vorschlägt, einen Patienten, der innerhalb 3 Monaten nach beendeter Kur mit einer derartigen neuen Verletzung erscheint, nur einer verkürzten Impfung zu unterwerfen.

### m) Lokale Behandlung der Bißwunde.

Gegenüber der Immunisierungstherapie hat die früher einzige Methode der Lyssabekämpfung, das Virus schon an der Eintrittsstelle in den Körper durch lokale Behandlung zu vernichten, an Bedeutung stark verloren. Diese lokale Behandlung hat nur sehr unzuverlässige Ergebnisse gehabt. Sie führt nicht einmal in den Fällen mit Sicherheit zur Vernichtung des Virus, in denen sie kurze Zeit nach dem Biß vorgenommen werden kann, wie sowohl die praktische Erfahrung am Menschen als auch das Tierexperiment gelehrt hat (s. S. 19). Dagegen scheint die Biersche Stauung im Tierversuch gute Erfolge gehabt zu haben, da alle Tiere am Leben blieben, selbst wenn die Behandlung erst 4 Stunden nach der Infektion einsetzte [Fermi (13)]. Eine Nachprüfung dieser Angabe ist aber bisher noch nicht erfolgt. Praktisch aber wird in der Mehrzahl der Fälle eine erfolgversprechende lokale Behandlung in einem derartig kurzen Zeitraum nicht möglich sein. Immerhin aber kann man damit rechnen, auch zu einem späteren Zeitpunkt wenigstens einen Teil des Virus zu zerstören. Das Aussaugen der frischen Wunde durch den Gebissenen selbst oder andere Personen ist zu widerraten, da man nie sicher ist, durch zufällig vorhandene kleine Schrunden in der Schleimhaut der Lippen eine vielleicht gefährlichere Infektion zu erwerben als die ursprüngliche Verletzung darstellt. In keinem Falle aber ist die lokale Behandlung, und mag sie noch so zeitig und intensiv zur Anwendung kommen, geeignet, die Schutzimpfung entbehrlich zu machen. Es empfiehlt sich, vor der Kauterisation mit  $10/100$

Sublimat zu desinfizieren. Cumming schlägt eine Behandlung der Wunde mit 0,08% Formaldehyd vor, das, wie auch die Untersuchungen von Wauschkuhn ergeben haben, abtötend wirkt. Die Kauterisation erfolgt am besten mit dem glühenden Eisen, mit Salpetersäure, Chlorzink oder konzentrierter Carbolsäure.

#### n) Versandbarkeit des Impfstoffes.

Die meisten Methoden lassen infolge der geringen Haltbarkeit des Immunisierungstoffes und der Notwendigkeit, die Impfstoffverdünnungen täglich frisch herzustellen, die Behandlung nur in besonderen Instituten zu. Infolge des kostspieligen Betriebes ist man nun bestrebt, mit möglichst wenig derartigen Abteilungen auszukommen. Es liegt auf der Hand, daß mit der dadurch bedingten Zentralisation der Behandlung gewisse Nachteile verbunden sind. Durch den meist dreiwöchentlichen Aufenthalt am fremden Orte und den dadurch hervorgerufenen Verdienstausschlag des sonst arbeitsfähigen Patienten erwachsen dem Einzelnen sowohl wie auch der Allgemeinheit schwere wirtschaftliche Nachteile. Ein anderer Schaden der Zentralisation ist ferner der Umstand, daß besonders in dünn bevölkerten Gegenden mit entsprechend schlechten Verkehrsverhältnissen oft kostbare Zeit vergeht, ehe der Gebissene in Behandlung kommt. Infolgedessen hat man sich bemüht, einen versandfähigen Impfstoff herzustellen, der dem praktischen Arzt in die Hand gegeben werden kann.

Die Anforderungen, die an einen solchen versandfähigen Impfstoff gestellt werden müssen, sind erstens einmal eine lange (mindestens  $\frac{1}{2}$  Jahr) dauernde Wirksamkeit in der gebrauchsfertigen Verdünnung, auch bei weniger günstigen Aufbewahrungsbedingungen, als sie in den Pasteur-Instituten bestehen; denn es kann natürlich nicht genügen, den Impfstoff zu jeder Behandlung zu übersenden, sondern er muß wie das Diphtherieserum vorrätig gehalten werden können. Das zweite Erfordernis ist eine einfache Art der Dosierung, die höchstens in der Variation der an den einzelnen Tagen injizierten Menge der gleichen Impfstoffverdünnung bestehen darf.

Dieses Ziel erstreben die weiter oben bereits geschilderten Verfahren von Harris, Phillips und Fermi. Harris verarbeitet das Virus zu einem Pulver, das sich monatelang wirksam erhält. Die Herstellung der Emulsion ist jedoch sehr kompliziert. Phillips konserviert, wie bereits gesagt, durch Zusatz von Glycerin und Aufbewahrung unter Sauerstoffabschluß. Die Haltbarkeit der konzentrierten Stammlösung beträgt mindestens 8 Monate; für die verdünnten, gebrauchsfertigen Lösungen wird als längste Frist eine Woche angegeben, aber selbst in dieser kurzen Zeit soll, besonders in der heißen Jahreszeit, das lebende Virus zuweilen schon vollkommen zerstört sein. Die Methode entspricht daher nicht den oben ausgeführten Forderungen, da die Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösungen viel zu kurz ist und auch die haltbarere Stammlösung, wenn der Sauerstoffabschluß nicht vollkommen ist, in kurzer Frist unwirksam wird.

Besser scheint das von Fermi vorgeschlagene und von ihm in Sassari durchgeführte Verfahren. Die Konservierung erfolgt durch Carbolzusatz. Die täglich injizierte Menge bleibt während der ganzen Behandlung die gleiche. Nach Fermis Angaben ist das so aufbewahrte Virus noch nach 5 Monaten voll wirksam. Das von ihm benutzte Serum ist 7 Monate haltbar, das Serum-Virusgemisch 1 Monat. Die Methode hat in den letzten Jahren eine größere Verbrei-

tung gefunden und wird heute in zahlreichen Instituten mit gutem Erfolge benutzt. Kraus übersandte das nach der Trocknung in Glycerin aufbewahrte Rückenmark an die Ärzte, die die Verreibung selbst herstellen. Er empfiehlt dieses Verfahren, das er in Argentinien angewandt hat, auch für Europa, was aber abzulehnen ist, da der Impfstoff nicht vorrätig gehalten werden kann und die jedesmal notwendige Übersendung sogar zu einer Verzögerung des Behandlungsbeginnes führen muß, ganz abgesehen von den Gefahren, die sich aus einer möglichen Verunreinigung während des Transportes oder während der Herstellung der Emulsion ergeben.

Wenn heute die weitaus überwiegende Mehrzahl der Insitute von der Versendung des Impfstoffes absieht und an der Behandlung im Institut festhält, so liegt dies daran, daß gewichtige Gründe für diese Zentralisation sprechen. Die noch viel angewendeten Verfahren von Pasteur und Högyes schließen eine Versendung vollkommen aus. Auch der neuerdings von Alivisatos angegebene Ätherimpfstoff, in dem wir anscheinend ein Mittel auch für die Fälle besitzen, die nach den bisherigen Verfahren eine ungünstige Prognose geben, ist nicht versandfähig. Aber selbst wenn diese Schwierigkeiten nicht vorhanden wären und ein versandfähiger Impfstoff zur Verfügung stände, erscheint die Abgabe an einzelne Ärzte bedenklich. Die Entscheidung, ob eine Behandlung notwendig ist, erfordert sowohl spezialistische Erfahrung wie auch die Übersicht über den jeweiligen Stand der Tollwut. Ohne diese werden auf der einen Seite so manche Fälle der Behandlung entgehen, wo eine solche durchaus erforderlich ist, auf der anderen Seite werden viele geimpft werden, ohne daß ein Grund dafür tatsächlich vorliegt. Auch die Beurteilung etwaiger Impfstörungen setzt besondere Erfahrungen voraus, und die Beobachtung der Behandelten und ihre statistische Erfassung, die für die Bewertung eines Verfahrens von ausschlaggebender Bedeutung ist, wird stark erschwert, wenn nicht unmöglich gemacht.

Wenn wir auch dem von Busson geäußerten Bedenken, daß die Dezentralisation der Schutzimpfung eine Gefährdung der ganzen Lyssabekämpfung bedeutet, nicht ganz zustimmen können, so hat er doch damit auch nicht vollkommen Unrecht; denn wir wissen aus Erfahrung, daß es oft eines ziemlich starken Druckes bedarf, um den völlig gesund erscheinenden Personen die Notwendigkeit einer so langwierigen Behandlung klar zu machen. Und es ist auch nicht zu leugnen, daß der heute wohl in allen Staaten tadellos funktionierende behördliche Meldeapparat, der den staatlichen Wutschutzinstituten zur Verfügung steht, fast restlos alle von tollen oder tollwutverdächtigen Tieren gebissenen Personen schnellstens erfaßt und sie der Behandlung zuführt, während dies bei Überlassung der Impfung an die praktischen Ärzte kaum so reibungslos zuverlässig und schnell der Fall sein wird. Eher erscheint es uns angängig, wenn, wie es im letzten Jahre im Gebiete des Deutschen Reiches versuchsweise geschehen ist, in Gebieten stärkerer Tollwutverbreitung Zweigstellen im Anschluß an Krankenhäuser errichtet werden, die, in ähnlicher Weise wie die Wutschutzabteilungen eingerichtet, nur auf die Herstellung des Impfstoffes verzichten, der ihnen durch eine der beiden Wutschutzabteilungen allwöchentlich in größeren Mengen zugesendet wird. Nach einer Mitteilung von Boecker aber hat auch dieses Verfahren zu Unzuträglichkeiten geführt, die weit größer sind als der Nutzen der Dezentralisation und bereits wieder zur Aufhebung dieser Einrichtung geführt

haben. Eine Berechtigung für die Versendung scheint uns zur Zeit nur in solchen Ländern vorzuliegen, wo ein antirabisches Institut nur mit großem Zeitverlust zu erreichen ist. Auch in Rußland, das mit seinen großen Entfernungen und schlechten Verkehrsverhältnissen das gegebene Land für eine Versendung des Impfstoffes ist, wird nach einer Mitteilung von Dr. Dubrowinsky die Fermische Carbolvaccine nicht an die praktizierenden Ärzte, sondern nur an Krankenhäuser abgegeben, in denen ausgebildete Spezialisten die Behandlung durchführen. Hierdurch ist es nach den Berichten der Institute in Moskau, Minsk und Rostov gelungen, den Prozentsatz der in der ersten Woche nach dem Biß zur Behandlung kommenden Patienten von 68 auf 96 zu steigern.

#### o) Behandlung der ausgebrochenen Wut.

Die Behandlung der ausgebrochenen Wut ist bisher völlig aussichtslos geblieben. Weder durch hohe Gaben von Virus fixe (Zagari, de Blasi und Russo Travali, Novi, Högyes u. a.) oder rabiziden Serums (Babes), noch durch irgendwelche Chemotherapeutica ist es bisher bis auf wenige Ausnahmen gelungen, den tödlichen Verlauf der ausgebrochenen Lyssa aufzuhalten. So behauptet Tonin, bei einem 13 jährigen Mädchen die ausgebrochene Wut durch eine einzige Salvarsanspritze geheilt zu haben. Aber alle Nachprüfungen durch v. Zumbusch, Marras, Isabolinsky, Miessner, Kliem und Kapfberger, Arzt haben ein vollkommen negatives Resultat der Salvarsantherapie ergeben.

Von einem anderen Fall berichtet Offenbergs aus dem Jahre 1874, daß er durch Curareinjektionen geheilt worden sei. Aber auch hier ist von einem zweiten derartigen Erfolg nichts bekannt; und einen 3. Fall beschreiben Lebell und Vesco, wo die Heilung auf die Impfung mit großen Dosen von erhitztem Virus fixe zurückgeführt wird (s. S. 70). Wenn auch in den genannten 3 Fällen die klinischen Symptome der Wut deutlich und ausgesprochen sind, so fehlt zur Erhärtung der Diagnose doch noch die Verimpfung von Speichel, so daß eine über jeden Zweifel erhabene Sicherheit nicht besteht. Auch die Anwendung von Radium und Röntgenstrahlen ist völlig wirkungslos geblieben.

Alle anderen Fälle, bei denen angeblich eine Heilung erzielt worden ist, sind mit größter Wahrscheinlichkeit Impfschädigungen (Laveran, Novi und Poppi, Bordoni-Uffreduzzi) oder Hysterie (Chantemesse) gewesen. Es hat bisher noch kein als Lyssa sicher festgestellter Fall beim Menschen anders als mit dem Tode geendet.

So bleibt uns bei ausgebrochener Krankheit heute nur übrig, die unsäglichen Qualen des Patienten nach Möglichkeit durch Narcotica zu lindern. Dennoch aber wollen wir die Hoffnung nicht aufgeben, daß es gelingen wird, auch die Lyssa zu einer heilbaren Krankheit zu machen.

#### p) Nebenwirkungen der Schutzimpfung.

Zum Schluß sei, obwohl es eigentlich mit der Bekämpfung der Lyssa nichts zu tun hat, noch von zwei zufällig beobachteten Nebenwirkungen der Schutzimpfung berichtet. German sah eine Provokationswirkung der Impfung auf latente Malaria. Er empfiehlt bei derartigen Kranken während der Schutzimpfung Chinin zu geben und hofft, dabei die Plasmodien besser zu erreichen. Handelt es sich hierbei nur um eine indirekte Beeinflussung einer Krankheit,

so wird in dem 2., von Nikitin mitgeteilten Falle, eine direkte Heilwirkung angenommen: Ein seit Jahren an epileptischen Anfällen leidender Patient wurde durch die infolge einer Bißverletzung notwendige Schutzimpfung von seinem Leiden geheilt. Daraufhin angestellte weitere Versuche an einer Reihe anderer Epileptiker ergaben in der Hälfte der Fälle eine günstige Wirkung. Die Besserung trat nach einer gewissen Latenzzeit und meist nach einer vorübergehenden Zunahme der Anfälle auf. Eine Nachprüfung dieser Angaben von anderer Seite ist bisher nicht erfolgt.

### 15. Bekämpfung der Lyssaverbreitung.

So gut die durch das Schutzimpfungsverfahren erzielten Erfolge im Kampf gegen die Lyssa beim infizierten Menschen sind, eine Beseitigung der Infektionsgefahr wird dadurch natürlich nicht erreicht. Dies kann nur durch die Bekämpfung der Tollwut unter ihren Verbreitern geschehen. Zwei Wege stehen uns hierfür zur Verfügung:

1. Eine Schutzimpfung der Hunde;
2. gesetzliche und Verwaltungsmaßnahmen.

#### a) Immunisierung der Hunde.

Die Unzulänglichkeit der Verwaltungsmaßnahmen (s. S. 135), wie sie praktisch in der weiten Verbreitung der Lyssa in den letzten Jahren zum Ausdruck kommt, und vor allem ihre Unbeliebtheit beim Publikum wegen der mit ihrer Durchführung verbundenen Belästigungen, haben zu Versuchen geführt, ob es nicht möglich wäre, durch eine Schutzimpfung der Hunde die tierische Lyssa zu einer ebenso seltenen Erkrankung zu machen wie die menschliche.

Die ersten tastenden Versuche, eine Wutimmunität am Tier künstlich zu erzeugen, wurden schon in der Zeit vor Pasteur unternommen. Galtier injizierte den Speichel wutkranker Tiere in die V. jugularis von Schafen und Ziegen und schützte sie dadurch gegen eine nachfolgende Infektion mit Tollwut, eine Tatsache, die von Nocard und Roux bestätigt wurde; diese konnten außerdem zeigen, daß Pferde, Ochsen und Hammel, wenn man ihnen 24 Stunden nach intraokularer Infektion Gehirnbrei von einem tollwütigen Tiere intravenös injiziert, gegen die Infektion immun werden. In der Praxis wurde dieses Verfahren zum ersten Male von Moncet verwendet, der 3 von tollen Hunden gebissene Rinder in der eben beschriebenen Weise behandelte. Während diese Tiere gesund blieben, versagte das Verfahren in den Fällen von Rabieaux und Conte, indem trotz Behandlung alle Tiere an typischer Lyssa zugrunde gingen.

Weitere erfolgversprechende Versuche aber ermöglichte erst Pasteur durch die Schaffung des Virus fixe. Theoretisch war die Möglichkeit einer Immunisierung der Tiere schon durch die ersten Versuche Pasteurs, die ja am Hund ausgeführt worden sind, gegeben. Der praktischen Durchführung aber standen die lange Dauer der Behandlung und die Notwendigkeit, die Impfung im antibarischen Institut auszuführen, im Wege. Es mußten also Methoden ausgearbeitet werden, die eine Versendung des Impfstoffes erlaubten und am besten mit einer ein-, höchstens aber zwei- oder dreimaligen Injektion eine genügende Immunität erzeugten; denn es handelt sich ja nicht nur darum, wie beim Menschen nur die gebissenen Individuen zu immunisieren — deren Unschädlichmachung erfolgt in sicherer Weise durch Tötung —, sondern alle im seuchengefährdeten

Bezirk vorhandenen Hunde der Schutzimpfung zu unterwerfen, um allen Hunden eine Immunität zu verleihen und so auch die aus Unkenntnis oder mit Absicht den polizeilichen Maßnahmen entzogenen Hunde vor dem Ausbruch der Krankheit zu behüten. Selbstverständlich muß der Impfstoff völlig unschädlich und eine Erzeugung von Wut durch die Impfung ausgeschlossen sein.

Die zunächst zu besprechenden älteren Arbeiten stellen fast ausschließlich Laboratoriumsversuche dar, die praktisch höchstens in vereinzelt Fällen an bereits gebissenen Tieren verwertet worden sind. Die erzielten Ergebnisse sind selbst bei gleichen Immunisierungsmethoden nicht einheitlich. Es mag dies zum Teil an der Verschiedenheit der benutzten Virusarten, zum Teil auch an der Verschiedenheit der Prüfungsmethoden (intramuskulär, subdural oder intraokular) liegen. Die besten Resultate wurden anfangs mit intraperitonealer Einverleibung größerer Mengen von frischem Virus fixe erzielt (Miessner, Marx, Pokschischewsky, J. Koch (4), Pfeiler und Kapfberger). Die Erfolge waren, wenn die Prüfung durch subdurale Infektion erfolgte, weniger gut als bei intramuskulärer Infektion (J. Koch, Pokschischewsky). Diese beiden berichten auch, daß die gewöhnliche Methode nach Pasteur nicht ausreicht, um gegen eine nachfolgende subdurale oder intramuskuläre Infektion mit Straßenvirus zu schützen, während Orłowsky, Müller und Münzberg an großen Haustieren ermunternde Resultate gehabt haben. Schnürer konnte 40 Hunde durch eine einmalige subcutane Impfung mit 1–3 g frischen Virus fixe mit großer Sicherheit immunisieren. Andere sind mit der ein- oder zweimaligen Verimpfung von frischem Virus fixe zu den gleichen Resultaten gekommen, betonen aber die Häufigkeit von Impfwut. Die Brauchbarkeit intravenöser Injektionen nach dem Vorbild von Galtier erprobten Miessner, Klie m und Kapfberger. Die Methode versagte bei Hunden, Schafen und Kälbern, wenn die Injektion sofort angeschlossen wurde oder vorherging, sie war wirksam, wenn die Infektion nicht sofort, sondern erst nach einigen Wochen oder Monaten folgte. Dagegen haben Remlinger, Protopopoff, Helmann, Forgeot und Raynaud nicht nur ebenfalls sehr schwankende Resultate, sondern häufig auch „Impfwut“ gehabt, worunter eine durch Virus fixe bedingte Erkrankung verstanden wird. Remlinger (21) hat große Mengen eines Gemisches von rabizidem Serum und Virus fixe verwendet: (2 g Gehirn werden in 200 ccm Wasser emulgiert, durch Musselin filtriert und das Filtrat mit 200 ccm eines Serums gemischt, von dem ein Teil  $\frac{1}{100}$  Teil des verwendeten Gehirnes neutralisieren muß). Er empfiehlt innerhalb 24 Stunden, verteilt auf 2–3 Einspritzungen, bei Pferden 700 ccm zu injizieren, bei Rindern 500, bei Ziegen und Schafen 100 und bei Hunden 20 bis 40. Ähnliche Versuche machte ferner Marie, der das Verfahren auch zur postinfektionellen Immunisierung der Hunde empfahl. Eine ebenfalls aktiv-passive Immunisierung stellt die Verwendung der Fermischen Impfstoffserummischung dar, die Repetto (3) bei 8 von tollen Artgenossen gebissenen Hunden, von denen einige erst 6 Tage nach dem Biß zur Behandlung kamen, anwandte, wodurch er sie vor dem Ausbruch der Krankheit bewahrte. Reichel und Schneider haben durch einmalige subcutane Injektion von 5 ccm einer abgetöteten Tollwutvaccine 20 Hunde immunisiert, von denen bei der 3 Monate später vorgenommenen Infektion nur einer an Lyssa erkrankt ist. Die Herstellungsart der Vaccine wird nicht angegeben.



Vereinzelte Immunisierungen gefährdeter Tiere sind wohl in vielen Instituten gemacht worden, ohne daß darüber besonders berichtet worden ist. Auch wir haben im Laufe der Jahre, besonders in der letzten Zeit den von uns für die Behandlung unserer Patienten benutzten Impfstoff auch zur Schutzimpfung gefährdeter Tiere verwendet. Die dabei injizierte Gesamtmenge wurde dem Gewichte des Tieres entsprechend berechnet und auf 3 subcutane, mit 8 Tagen Zwischenraum zu gebende Injektionen verteilt. Soweit uns Berichte zugegangen sind, sind die Tiere am Leben geblieben. Unser Material ist aber zu klein und auch bezüglich des Vorliegens einer tatsächlichen Infektion zu unzuverlässig, um Schlüsse über den Wert der Behandlung zu gestatten; jedenfalls hat die Impfung nie geschadet.

Über größere, wenn auch für eine endgültige Beurteilung noch nicht ausreichende Erfahrungen mit der Dilutionsmethode von Högyes verfügt Aujeszký. Etwa 400 Tiere wurden mit recht günstigem Erfolg behandelt. Für die Impfung von großen Haustieren wird das nachfolgende Schema vorgeschlagen.

Tabelle 27.

Tag der Behandlung	Verdünnung des Markes	Menge	Tag der Behandlung	Verdünnung des Markes	Menge
1.	1 : 2000	20 ccm	10.	1 : 100	5 ccm
2.	1 : 1000	20 „	12.	1 : 100	7 „
3.	1 : 500	12 „	14.	1 : 100	10 „
4.	1 : 500	15 „	17.	1 : 50	5 „
6.	1 : 200	6 „	21.	1 : 25	5 „
8.	1 : 200	10 „			

Kleinere Tiere erhalten entsprechend weniger. Impfwut ist angeblich nicht beobachtet worden. Aber eine derartige lange Behandlung kommt für eine Massenimpfung von Hunden natürlich nicht in Frage.

Aus den geschilderten Ergebnissen scheint hervorzugehen, daß die Tiere gegen lebendes Virus fixe doch empfindlicher sind, als der Mensch. Deshalb erfordert ihre Behandlung ein anderes Verfahren. So kam man zuerst zur intravenösen Impfung, bei der das Virus mit dem resorbierenden nervenreichen Bindegewebe kaum in Berührung kommt, und dann zur subcutanen Injektion des carbolierten Virus fixe, das noch dazu erst mehrere Tage stehen bleibt und dadurch weiter abgeschwächt oder abgetötet wird, wie es in den gleich zu schildernden Verfahren der Fall ist.

Verfahren von Umeno und Doi. Die oben bereits als notwendig erachtete Durchimpfung sämtlicher Hunde eines gefährdeten Bezirkes ist zum ersten Male vor wenigen Jahren in Japan in größerem Maßstabe durchgeführt worden. Das dabei hauptsächlich angewandte Verfahren stammt von Umeno und Doi: Gehirn und Rückenmark eines Virus fixe-Kaninchens werden emulgiert und mit der vierfachen Gewichtsmenge einer Glycerinlösung versetzt, die aus 60 Teilen Glycerin und 40 Teilen einer 1,25proz. Phenollösung besteht. Dieses Gemisch bleibt zur Abschwächung der Virulenz 2 Wochen bei Zimmertemperatur oder 30 Tage im Eisschrank stehen und ist dann verwendungsfähig. Die zu injizierende Menge des Impfstoffes richtet sich nach dem Gewicht des Tieres — auf je 15 kg Körpergewicht 6 ccm Vaccine — und wird auf einmal,

und zwar gleichzeitig je die Hälfte an zwei verschiedenen Stellen des Körpers subcutan verabfolgt. Der Impfstoff, der somit den oben gestellten Bedingungen entspricht, ist, nachdem die Laboratoriumsversuche unter Verwendung des cornealen Infektionsmodus günstig ausgefallen waren, in den Präfekturen Tokio und Kanagawa praktisch erprobt worden. Es wurden 31 000 Hunde geimpft, von denen einer im Anschluß an die Impfung und ein zweiter später an echter Lyssa erkrankte. Impfverluste sind nicht eingetreten. Durch diese allgemeine Immunisierung soll die Tollwut in den genannten Bezirken um 75% und entsprechend auch die Zahl der Bißverletzungen vermindert worden sein. Eine Nachprüfung der Methode in Amerika durch Eichhorn und Lyon, durch Corvin sowie Withington und Bigelow hat dieselben guten Resultate, sowohl im Laboratorium wie auch in der Praxis, ergeben. Der Impfschutz soll etwa ein Jahr dauern (Umeno, Eichhorn). Die Impfverluste sind sehr gering, praktisch gleich Null: nur in einigen wenigen Fällen sind Lähmungen beobachtet worden. Nach Corvin ist bereits nach 10 Tagen ein ausreichender Impfschutz vorhanden. Dagegen berichtet Schoening, daß er bei der Prüfung der Wirksamkeit des Verfahrens gegenüber 3 verschiedenen Straßenvirusstämmen eine Immunität gegenüber einem dieser Stämme nicht erzielen konnte<sup>1)</sup>.

Verfahren von Hata. Hata filtrierte den sonst genau nach den Vorschriften von Umeno und Doi hergestellten Impfstoff durch ein Tuch; er hält die Aufbewahrung bei Zimmertemperatur für besser als die im Eisschrank. Nach seinen Erfahrungen bleibt das Vaccin, kühl und dunkel aufbewahrt, 2 Monate lang unverändert und brauchbar. Für verletzte Tiere empfiehlt er eine Wiederholung der Impfung am nächsten Tage, für nichtgebissene genügt eine einzige. Von über 100 000 so geimpften Hunden erkrankten nur 49 an Wut, während unter den ungeimpften, deren Zahl etwa ein Drittel des gesamten Hundebesandes des Bezirkes ausmacht, 1699 Wutfälle vorkamen. Hata glaubt diesen Unterschied auf die Wirkung der prophylaktischen Impfung zurückführen zu können.

Verfahren von Schern. Mit einer anderen, nicht näher angegebenen Modifikation des Umeno - Doischen Verfahrens hat Schern im Laboratoriums-experiment gute Erfahrungen gemacht. Nicht nur bei nachher erfolgreicher, sondern auch bei vorhergegangener Infektion ist, wenn kein größerer Zwischenraum als 14 Tage dazwischen liegt, ein voller Erfolg mit einer einmaligen subcutanen Impfung zu erzielen. Schädigungen der Tiere hat er nicht beobachtet. Allerdings ist die Zahl seiner Versuche ziemlich gering und beträgt nicht mehr als 40.

---

<sup>1)</sup> Während der Drucklegung dieser Arbeit hat Giese (Arb. aus dem Reichsgesundheitsamt, Bd. 57, S. 410) über Versuche mit der Vaccine von Umeno und Doi berichtet. Im Gegensatz zu den meisten anderen Mitteilungen sind die erzielten Resultate durchaus nicht günstig ausgefallen. Von 43 immunisierten Hunden erkrankten infolge der Impfung 3 an stiller, 1 an rasender Wut; 6 weitere erwiesen sich gegenüber einer im Laufe von 11 Monaten vorgenommenen Nachimpfung mit Straßenvirus als nicht immun; d. h. 14% waren Versager und etwa 10% Impfverluste. Auf Grund dieser Ergebnisse warnt Giese davor, die Methode ohne weiteres in die Praxis zu übernehmen. Auf die mannigfachen Widersprüche der Arbeit kann leider an dieser Stelle nicht mehr eingegangen werden. Wir behalten uns dies für eine demnächst erscheinende Veröffentlichung im Zentralblatt für Bakteriologie vor.

Verfahren von Kondo. Gleichfalls ein phenolisiertes Glycerinvaccin verwendet Kondo, der seine Emulsionen mit 50proz. Glycerin unter Zusatz von  $\frac{1}{2}\%$  Carbolsäure herstellt und sie 72 Stunden bei  $37^{\circ}$  stehen läßt. Jedes Tier erhält einmal 5 ccm subcutan. Auch dieses Verfahren soll in Japan mit gutem Erfolge in der Praxis durchgeführt worden sein.

Dagegen hat in Italien nach einer Mitteilung von Kitt auf dem deutschen Naturforschertag zu Innsbruck die einmalige Impfung mit carbolisiertem Vaccin keinen ausreichenden Erfolg gezeigt, während durch dreimalige Impfung (am 1., 8. und 15. Tage je 5 ccm) ein wirksamer Schutz erzielt werden konnte. Es dürfte dies wohl, worauf Schnürer hinweist, darauf zurückzuführen sein, daß das in Italien benutzte Virus fixe anders ist als das in Japan verwendete. Fermi schlägt auch für Tiere eine 10—15 Tage dauernde Behandlung mit dem nach seinen Vorschriften hergestellten Impfstoff vor. Uns erscheint dieses Verfahren, wegen seiner langen Dauer, für die Praxis nicht geeignet zu sein.

Verfahren von Plantureux. Um einen in großen Dosen injizierbaren und dennoch unschädlichen Impfstoff für Tiere zu erhalten, hat Plantureux folgende Zusammensetzung erprobt: 1 Teil Virus fixe-Gehirn wird in 19 Teilen einer Lösung von Dextrin 200, aqua dest. 400, Phenol 1 verrieben. Hunde, Hammel und Ziegen, die davon zweimal je 6—10 ccm mit einem Zwischenraum von 2 Tagen subcutan erhielten, erwiesen sich sowohl gegen eine 2 Tage vor, wie auch 4 Monate nach der Immunisierung erfolgende Infektion als immun. Der Vorteil dieses Verfahrens soll darin bestehen, daß das Virus an der Injektionsstelle längere Zeit als Depot liegen bleibt und nur sehr langsam resorbiert wird. Da aber diese Emulsion ihre Virulenz sehr schnell verliert, ist eine Abänderung in der Weise vorgenommen worden, daß das Virus in verdünntem Pferdeserum (aqua dest. 400, Serum 200, Phenol 1) im Verhältnis 1:5 emulgiert wird, wobei die Virulenz mindestens 2 Monate erhalten bleibt. Unmittelbar vor Gebrauch wird die Emulsion mit einer Lösung von 44 Dextrin, 2 Phenol in 100 aqua dest. im Verhältnis 1:3 gemischt. Die Tiere erhalten davon 2 Injektionen zu je 10 ccm in 3 Tagen Intervall subcutan. Neun so behandelte Ziegen wurden gegen eine 48 Stunden vor der ersten Impfung ausgeführte Infektion erfolgreich geschützt. Plantureux glaubt, daß dadurch eine Versandfähigkeit des Impfstoffs ermöglicht ist. Ob er aber damit das von ihm erstrebte Ziel, wertvollere Haustiere auch nach der Infektion immunisieren zu können, wird erreichen können, ist nach den bisherigen Versuchen wohl noch zweifelhaft, da der in den Experimenten gewählte Beginn der Impfung — 48 Stunden nach der Infektion — in der Praxis wohl nur selten wird durchgeführt werden können, besonders wenn der Impfstoff erst auf Anfordern zugesandt werden muß.

Versuche von Miessner und Baars. Miessner und Baars haben Versuche angestellt 1. mit lebendem, frischem Virus fixe und 2. mit einem Virus, das unmittelbar nach der Entnahme zu einer Emulsion verrieben im Faust-Heimischen Trockenapparat bei  $30^{\circ}$  innerhalb von 24 Stunden getrocknet worden war (Lyssin). Die Versuche, die an ca. 200 Hunden vorgenommen worden sind, ergaben, daß es durch eine einmalige subcutane Injektion sowohl von frischem wie auch von getrocknetem Virus gelingt, in hohem Prozentsatz gegen eine nachfolgende Infektion Schutz zu gewähren. Allerdings dürfen die Impfdosen nicht

zu groß sein, da sonst die Gefahr einer Impftollwut besteht: 1 g frisches Virus darf nicht überschritten werden.

Verfahren von Schnürer. Zur Erzielung einer präinfektionellen Immunität wird frisches, durch Gaze filtriertes Virus fixe subcutan oder intraperitoneal an 4 aufeinanderfolgenden Tagen in einer Gesamtmenge von 0,76 g injiziert. Irgendwelche Schädigungen der Tiere waren nicht zu beobachten. Die Wirksamkeit war zufriedenstellend, soweit es sich um Hunde handelte, die vor der Infektion immunisiert worden waren, sie war weniger gut bei postinfektioneller Impfung. Allerdings ist die Zahl der Versuche noch nicht so groß, daß ein endgültiges Urteil abgegeben werden kann. Neuerdings schlägt Schnürer die Durchimpfung der Hunde nach dem Verfahren von Umeno und Doi vor.

Verfahren von Puntoni. Auf Grund seiner Beobachtungen über biologische Unterschiede zwischen den verschiedenen Straßenvirusstämmen hat Puntoni Autovaccinationen mit dem Gehirn des verletzenden Tieres vorgenommen; er hält dieses Verfahren in der Veterinärpraxis für besonders leicht durchführbar und meint, daß der Tierarzt, falls er über geeignete Einrichtungen verfügt, sich den Impfstoff selbst herstellen muß. Die Herstellung des Impfstoffes erfolgt in der Weise, daß ein Gewichtsteil Gehirn in 10 Volumenteilen 1 proz. Carbonsäure verrieben wird. Die Emulsion bleibt einen Tag bei 37°, dann eine Woche bei Zimmertemperatur stehen, wobei das Virus binnen 24 Stunden (37°) oder in 6 Tagen (Zimmertemperatur) abgetötet wird. Die gebissenen Tiere erhalten alle 5 Tage je 5 cem, und zwar 5—6 Mal. Dieses Verfahren scheint uns doch etwas gefährlich insofern, als, abgesehen von allem anderen, eine Kontrolle bezüglich Infektiosität durch Kaninchenversuch nicht vorgenommen werden kann. Es dürfte daher doch wohl die Möglichkeit der Erzeugung einer echten Lyssa durch einen ungenügend abgetöteten Impfstoff nicht mit Sicherheit auszuschließen sein.

#### b) Bedenken gegen die Tierimmunisierungen.

Gegen die Einführung der Tierimmunisierung sind nun schon früher, neuerdings erst wieder von Busson, Einwendungen erhoben worden, derart, daß möglicherweise in vereinzelt Fällen durch die Impfung eine abortive Tollwut, ja sogar echte Lyssa verursacht werden könnte. Ferner befürchtet Busson, daß unter Umständen bei nicht ausreichendem Impfschutz die Krankheit „in larvierter Form, unter dem Bilde der stillen Wut“ verlaufen könnte, was von ihm für besonders gefährlich angesehen wird, weil die Lyssa dann nicht sofort, manchmal vielleicht überhaupt nicht erkannt werden würde und dann die Gefahr besteht, daß ein Gebissener es unterläßt, sich rechtzeitig impfen zu lassen. Abgesehen davon, daß derartige Fälle, wie Busson selbst zugibt, große Seltenheiten sein würden, wäre gegen die erstgenannte Befürchtung einzuwenden, daß bisher noch niemals ein Rückschlag des Virus fixe in die Straßenvirusform bekannt und noch niemals durch die Impfung mit Virus fixe eine echte, auf natürlichem Wege übertragungsfähige, Lyssa erzeugt worden ist. Wenn Tiere an den Folgen der Impfung erkrankt sind — Tiere, für die das Virus fixe hochinfektiös ist, scheiden natürlich für die Beurteilung dieser Frage aus —, so dürfte es sich wohl weniger um eine Infektion, als um eine infolge übergroßer Zufuhr artfremden Eiweißes ausgelöste Überempfindlichkeit handeln, die wir ja auch möglicherweise als Ursache der nach der Schutzimpfung vorkommenden Lähmungen des

Menschen ansehen können, eine Anschauung, zu der gerade die im letzten Jahr aus der Wiener Tollwutabteilung veröffentlichten Arbeiten beigetragen haben. Schwerwiegender erscheint uns der zweite Einwand, daß infolge der Impfung die Erkrankung in zwar abgeschwächter, aber dennoch infektionstüchtiger Form verlaufen könnte. Wir möchten allerdings zu dieser Form nicht die sogenannte stille Wut rechnen, deren Krankheitsbild ja allgemein bekannt ist, und die man sonst gerade als eine besonders schwer verlaufende Form der Lyssa auffaßt. Wohl aber erscheint es möglich, daß es zur Lyssa recurrens kommt, die jüngst erst von Herrmann bei einem auf natürlichem Wege infizierten Hunde einwandfrei beobachtet worden, bei experimentell infizierten Tieren auch von anderen Autoren schon beschrieben ist. In den letztgenannten Fällen ist ein Teil der Tiere sogar gesund geworden; besonders interessant ist ein Fall von Herrmann (3): Hier beißt ein Hund ein Kalb 8 Wochen, und einen Mann 3 Wochen vor dem ersten Auftreten der klinischen Symptome; 3 bzw.  $2\frac{1}{2}$  Monate nach dem Biß, also fast gleichzeitig mit dem verletzenden Tier, starben alle an Lyssa. Über drei ähnliche Fälle rekurrierender Wut berichten Babes und Bobes. Diese Tatsachen geben doch zu denken und lassen es als wünschenswert erscheinen, bevor man zu einer allgemeinen prophylaktischen Schutzimpfung der Hunde übergeht, Untersuchungen in größerem Umfange darüber anzustellen, ob immunisierte Hunde nach experimenteller Infektion mit Straßenvirus in atypischer Form erkranken und dabei oder sogar bei völliger klinischer Gesundheit Virus in ihrem Speichel ausscheiden. Sollte dies auch nur in einem geringen Prozentsatz der Fall sein, so müßte natürlich von der Einführung der allgemeinen Schutzimpfung Abstand genommen werden: Vielleicht ist in diesem Sinne eine Beobachtung von Szymanowski und Sienczewski zu deuten: Ein mit lebendem Virus fixe immunisierter Hund wurde zweimal intramuskulär nachinfiziert, blieb aber 4 Monate lang völlig gesund. Er wurde daraufhin getötet und sein Gehirn auf ein Kaninchen verimpft, das an typischer Lyssa zugrunde ging. Leider ist es unterlassen worden, den Speichel des Hundes zu verimpfen, wodurch die Bedeutung des Versuches für diese Frage natürlich viel größer geworden wäre.

Es bleibt noch zu erörtern übrig, ob die Schutzimpfung der Tiere sich empfiehlt und ob sie in der Lage ist, die polizeilichen Maßnahmen zu ersetzen. Es ist da zu unterscheiden zwischen Hunden und Katzen einerseits und den wertvolleren Haustieren andererseits. Für letztere kommt eine Schutzimpfung nur in Frage, wenn die Möglichkeit einer stattgehabten Infektion vorliegt. Da die Inkubation bei den großen Haustieren im Durchschnitt mindestens 4—8 Wochen dauert, und der Wert der Tiere den aufgewendeten Unkosten entspricht, dürfte sie aussichtsreich und lohnend sein. Auf der anderen Seite aber steht die Möglichkeit, durch sofortige Schlachtung das Tier noch zu verwerten, während bei Versagen der Impfung der Kadaver vernichtet werden muß. Ungünstiger liegen die Verhältnisse bei den Hunden. Bei den erst nach der Infektion Immunisierten werden infolge der häufig kurzen Inkubation Mißerfolge vorkommen; daher wird die 3 monatige Einsperrung trotz der Impfung nicht zu vermeiden sein. Auch die anderen erprobten gesetzlichen Maßnahmen wird man keineswegs fortlassen dürfen. Da es sich meist um wenig wertvolle Tiere handelt, stehen auch die Kosten des Verfahrens in keinem Verhältnis zum Wert der Objekte. Außerdem ist zu bedenken, daß durch die Tötung jede Gefahr restlos beseitigt wird,

während die unter Beobachtung gehaltenen Tiere eine wenn auch vielleicht geringe Gefahr bedeuten. Erfolgversprechender scheint eine Durchimpfung sämtlicher Hunde, die allerdings nicht überall, sondern nur in ständig verseuchten oder gefährdeten Bezirken nötig ist. Auch hierbei sind gewisse nicht leicht zu überwindende Schwierigkeiten zu berücksichtigen: Erstens einmal die Kostenfrage; zweitens ist es nötig, sämtliche Hunde zu erfassen, was in kleineren Bezirken vielleicht geschehen kann, in größeren Gebieten aber auf Schwierigkeiten stoßen wird. Außer in Portugal<sup>1)</sup> und einigen Staaten Nordamerikas (Edwards), wo die Impfung aller Hunde gegen Tollwut seit kurzer Zeit gesetzlich vorgeschrieben ist, hat sich bisher kein Staat zu Zwangsimpfungen entschlossen, die uns, wenn man überhaupt Erfolg haben will, durchaus nötig erscheinen, wie es z. B. von Krajiček und Schern vorgeschlagen wird. Ob man mit der Durchimpfung der Hunde die Lyssa erfolgreicher als bisher wird bekämpfen können, läßt sich noch nicht sagen. Jedenfalls aber werden beim Auftreten eines Lyssafalles die veterinär-polizeilichen Maßnahmen auch durch die Impfung nicht überflüssig gemacht.

### e) Vererbung der Wutimmunität.

Von mehr akademischem Interesse ist die Frage der Vererbung der Wutimmunität, wenigstens soweit sie den Menschen angeht. Praktische Bedeutung gewinnt sie vielleicht dadurch, daß man, wenn eine Vererbung tatsächlich erfolgt, gewisse Konsequenzen für die allgemeine Immunisierung der Hunde ziehen kann. Diesbezügliche Untersuchungen liegen vor von Högyes, Babes und Talasescu, Tizzoni und Centanni, Konrádi (3) und Remlinger (17). Die beiden erstgenannten hatten negative Resultate. Tizzoni und Centanni behaupten, durch ihre Untersuchungen am Kaninchen bewiesen zu haben, daß die Immunität durch den Vater vererbt werden kann. Ihre Versuchsanordnung ist aber nicht einwandfrei und ihre Befunde konnten durch Konrádi und Remlinger nicht bestätigt werden, die im Gegenteil zu der Auffassung kamen, daß eine Vererbung der Immunität nur durch die Mutter möglich ist. Nach denselben Autoren hält die vererbte Immunität nur wenige Monate vor. Sie ist nicht immer zu beobachten, auch innerhalb desselben Wurfes unregelmäßig und tritt nur ein, wenn die Immunisierung des Muttertieres unmittelbar vor der Konzeption oder während der Schwangerschaft erfolgt (Remlinger). Konrádi hingegen behauptet, daß die Fähigkeit der Mutter, die Immunität zu vererben, während der folgenden Trächtigkeiten immer größer wird.

Eine Klärung dieser noch umstrittenen Frage erscheint wünschenswert, weil man bei positiven Ergebnissen auf die Immunisierung der jungen Tiere in ihren ersten Lebensmonaten verzichten könnte, zumal sie in dieser Zeit die Impfung schlecht vertragen.

Als nicht sehr wahrscheinlich erscheint uns aber die von Konrádi ausgesprochene Hoffnung, daß es durch eine viele Generationen hindurch fortgeführte Impfung der Hunde vielleicht gelingen könnte, allmählich eine gegen Lyssa immune Rasse heranzuzüchten; wir möchten deswegen daran zweifeln, weil es sich ja, genau genommen, nicht um eine Vererbung der Immunität, sondern um eine passive Übertragung der Schutzstoffe durch den Placentarkreislauf und die Milch handelt.

<sup>1)</sup> Reichsgesundheitsblatt, Bd. 21, S. 505. 1926.

#### d) Gesetzliche Maßnahmen.

Da über 90% der menschlichen Lyssainfektionen durch Hunde verursacht werden, so würde durch eine Ausrottung aller Hunde auch die Tollwut bald beseitigt sein. Da dies aber nicht möglich ist, so müssen Maßnahmen ergriffen werden, die Zahl der Hunde möglichst zu vermindern und den Hunden die Möglichkeit des Beißens zu nehmen. Eine Einschränkung der Hundezahl bezweckt die fast überall eingeführte Hundesteuer und die zivilrechtlich bestehende Haftpflicht der Hundebesitzer.

Die Haftpflicht beruht auf § 833 des B.G.B.: Wird durch ein Tier ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt oder eine Sache beschädigt, so ist derjenige, welcher das Tier hält, verpflichtet, dem Verletzten den daraus entstandenen Schaden zu ersetzen.

Die Ersatzpflicht tritt nicht ein, wenn der Schaden durch ein Haustier verursacht wird, das dem Berufe, der Erwerbstätigkeit oder dem Unterhalt des Tierhalters zu dienen bestimmt ist, und entweder der Tierhalter bei der Beaufsichtigung des Tieres die im Verkehr erforderliche Sorgfalt beobachtet oder der Schaden auch bei Anwendung dieser Sorgfalt entstanden sein würde.

Aber weder die Haftpflicht noch die Hundesteuer haben sich als wirksam für die Herabminderung der Hundezahl erwiesen. Zwar ist nach der Einführung der Hundesteuer und nach jeder Erhöhung derselben eine Zeitlang ein Rückgang der Hundezahl festzustellen, bald aber erreicht diese wieder ihre frühere Höhe, weil die Hundebesitzer sich allmählich an die anfangs drückende Ausgabe gewöhnen.

Der Verhinderung des Beißens dienen die Vorschriften des Maulkorbzwanges, mit denen natürlich das Einfangen der maulkorblos umherlaufenden Hunde verbunden sein muß. Zurzeit besteht der Maulkorbzwang meist wohl nur gleichzeitig mit der Hundesperre. In früheren Jahren war er in vielen Gebieten ständig verfügt. Unter dem Druck der öffentlichen Meinung und insbesondere durch den Einfluß der Tierschutzvereine aber hat man ihn, wie schon gesagt, aufgehoben, bzw. auf die als bissig erklärten Tiere beschränkt. Solange die Bißverletzungen durch tolle Tiere eine relative Seltenheit waren, wird dagegen nichts einzuwenden sein; in Zeiten aber, wie den jetzigen, erscheint es doch ratsamer, die Hunde ständig einen Maulkorb tragen zu lassen; denn es ist statistisch erwiesen, daß der Maulkorbzwang zweifellos ein sehr bewährtes Mittel zur Verminderung der Bißverletzungen ist. Und die Sicherheit des Menschen geht wohl einer Unbequemlichkeit der Hunde vor.

Zu diesen Maßnahmen treten beim Auftreten von Tollwut noch besondere Vorschriften. Die zurzeit im deutschen Reiche geltenden beruhen auf dem „Reichs-Vieh-Seuchengesetz vom 21. Juni 1909“, das sich in seinen §§ 36—41 speziell mit der Tollwut befaßt. Zu diesem Gesetz sind dann die „Ausführungsvorschriften des Bundesrates vom 7. Dezember 1911“ erschienen. Die Ausführung des Gesetzes ist den Ländern übertragen, die ihrerseits Ausführungsgesetze erlassen haben, welche inhaltlich mit dem Reichs-Vieh-Seuchengesetz und den Ausführungsbestimmungen des Bundesrates fast vollkommen übereinstimmen. Wir halten diese Vorschriften für so bedeutungsvoll, daß wir die wichtigsten Paragraphen hier wörtlich anführen wollen.

### Aus dem Reichsviehseuchengesetz:

§ 9. Bricht eine Seuche aus, auf die sich die Anzeigepflicht erstreckt (§ 10), oder zeigen sich Erscheinungen, die den Ausbruch einer solchen Seuche befürchten lassen, so hat der Besitzer des betroffenen Viehes unverzüglich der Polizeibehörde Anzeige zu machen, auch die kranken und verdächtigen Tiere von Orten, an denen die Gefahr der Ansteckung fremder Tiere besteht, fernzuhalten.

Die gleichen Pflichten hat, wer in Vertretung des Besitzers mit der Aufsicht über das Vieh beauftragt ist.

Zur unverzüglichen Anzeige sind auch die Tierärzte und alle Personen verpflichtet, die sich mit der Ausübung der Tierheilkunde befassen, wenn sie, bevor ein polizeiliches Einschreiten stattgefunden hat, von dem Ausbruch einer der Anzeigepflicht unterliegenden Seuche oder von Erscheinungen, die den Ausbruch einer solchen Seuche befürchten lassen, Kenntnis erhalten.

§ 10. Seuchen, auf die sich die Anzeigepflicht erstreckt, sind . . .

2. Tollwut.

§ 36. Hunde oder sonstige Haustiere, die der Seuche verdächtig sind, müssen von dem Besitzer oder demjenigen, unter dessen Aufsicht sie stehen, sofort getötet oder bis zu polizeilichem Einschreiten in einem sicheren Behältnis eingesperrt werden.

§ 37. Vor polizeilichem Einschreiten dürfen bei wutkranken oder der Seuche verdächtigen Tieren keinerlei Heilversuche angestellt werden.

§ 38. Das Schlachten wutkranker oder der Seuche verdächtigter Tiere und jeder Verkauf oder Verbrauch einzelner Teile, der Milch oder sonstiger Erzeugnisse solcher Tiere sind verboten.

§ 39. Für Tiere, bei denen die Tollwut festgestellt ist, ist die sofortige Tötung polizeilich anzuordnen, für Hunde und Katzen auch dann, wenn das tierärztliche Gutachten nur auf Verdacht der Seuche lautet. Wenn ein der Seuche verdächtigter Hund oder eine der Seuche verdächtige Katze einen Menschen gebissen hat, so kann das Tier eingesperrt und bis zur Bestätigung oder Beseitigung des Verdachtes polizeilich beobachtet werden.

Für Hunde und Katzen, von denen anzunehmen ist, daß sie mit wutkranken Tieren oder der Seuche verdächtigen Hunden oder Katzen (Abs. 1) in Berührung gekommen sind, ist gleichfalls die sofortige Tötung polizeilich anzuordnen. Andere Tiere sind unter der gleichen Voraussetzung sofort der polizeilichen Beobachtung zu unterstellen. Auch kann für Hunde statt der Tötung ausnahmsweise eine mindestens 3 monatige Einsperrung gestattet werden, falls sie nach dem Bemessen der Polizeibehörde mit genügender Sicherheit durchzuführen ist und der Besitzer des Hundes die daraus und aus der polizeilichen Überwachung erwachsenden Lasten trägt.

§ 40. Ist ein wutkranker oder der Seuche verdächtigter Hund frei umhergelaufen, so muß für die Dauer der Gefahr die Festlegung aller in dem gefährdeten Bezirke vorhandenen Hunde polizeilich angeordnet werden. Der Festlegung ist das Führen der mit einem sicheren Maulkorbe versehenen Hunde an der Leine gleich zu erachten. Auch kann für mindergefährdete Bezirksteile zugelassen werden, daß die Hunde entweder ohne Maulkorb an der Leine geführt werden oder mit Maulkorb unter gewissenhafter Überwachung frei laufen dürfen. Es kann angeordnet werden, daß Hunde, die diesen Vorschriften zuwider umherlaufend betroffen werden, sofort zu töten sind.

§ 41. Die Kadaver der gefallenen oder getöteten, wutkranken oder der Seuche verdächtigen Tiere müssen sofort unschädlich beseitigt werden.

Das Abhäuten solcher Kadaver ist verboten.

§ 74. Mit Gefängnis bis zu 2 Jahren oder mit Geldstrafen von 15—3000 Mark wird bestraft:

1. Wer vorsätzlich den Vorschriften der §§ 36—38 und 41 zuwiderhandelt.

2. Wer vorsätzlich den Vorschriften der §§ 9 und 10 zuwider die ihm obliegende Anzeige unterläßt oder länger als 24 Stunden, nachdem er von der anzuzeigenden Tatsache Kenntnis erhalten hat, verzögert oder es unterläßt, die kranken und die verdächtigen Tiere von Orten, an denen die Gefahr der Ansteckung fremder Tiere besteht, fernzuhalten.

3. Wer vorsätzlich den auf Grund der §§ 39 und 40 von der zuständigen Behörde oder dem beamteten Tierarzte getroffenen Anordnungen zuwiderhandelt.

5. Wer vorsätzlich Kadaver, die auf polizeiliche Anordnung vergraben sind, oder Teile von solchen unbefugterweise ausgräbt oder sie oder Teile von solchen unbefugterweise an andere überläßt oder an sich bringt.



Neben der Gefängnisstrafe kann auch auf Geldstrafe bis zu 1500 Mark erkannt werden.

§ 75. Mit Geldstrafe von 10—150 Mark oder mit Haft nicht unter einer Woche wird bestraft, wer den in § 74 Abs. 1 Nr. 1 und 2 bezeichneten Vorschriften aus Fahrlässigkeit zuwiderhandelt.

§ 76. Mit Geldstrafe bis zu 150 Mark oder mit Haft wird bestraft:

1. Wer außer den Fällen des § 74 Abs. 1 Nr. 3 den auf Grund dieses Gesetzes getroffenen Anordnungen zuwiderhandelt.

2. Wer eine der im § 74 Abs. 1 Nr. 5 bezeichneten Handlungen aus Fahrlässigkeit begeht.

Aus dem preußischen Ausführungsgesetz zum Vieh-Seuchen-Gesetz (inhaltlich und in der Anordnung der Paragraphen konform mit den Ausführungsvorschriften des Bundesrates zum Vieh-Seuchengesetz) vom 25. 7. 1911.

§ 5. Entschädigung ist außer in den Fällen des § 66<sup>1)</sup> des Vieh-Seuchengesetzes zu gewähren:

2. Für Rinder, Pferde, Esel, Maultiere und Maulesel, die an Tollwut gefallen sind oder an denen nach dem Tode Tollwut festgestellt worden ist.

§ 8. In den Fällen des § 71<sup>2)</sup> des Vieh-Seuchengesetzes wird keine Entschädigung gewährt. Im Falle des § 71 Nr. 1 ist jedoch für Rinder, Pferde, Esel, Maultiere und Maulesel die Entschädigung auch dann nicht zu versagen, wenn die Krankheit in Tollwut bestanden hat.

### Aus der Viehseuchenpolizeilichen Anordnung vom 1. 5. 1912.

§ 34. Frei umherlaufende Hunde müssen mit Halsbändern versehen sein, die Namen und Wohnort, in größeren Orten auch die Wohnung des Besitzers ersehen lassen oder an denen eine Steuermarke mit Angabe des Versteuerungsortes und der Nummer des Hundes in der Steuerliste befestigt ist.

§ 110. (1) Hunde, die von der Tollwut befallen oder der Seuche verdächtig sind, müssen von dem Besitzer oder demjenigen, unter dessen Aufsicht sie stehen, sofort getötet oder bis zu polizeilichem Einschreiten abgesondert und in einem sicheren Behältnis, wenn möglich unter fester Ankettung, eingesperrt werden.

(2) Ist ein Mensch von einem der Seuche verdächtigen Hunde gebissen worden, so ist der Hund, wenn dies ohne Gefahr geschehen kann, nicht zu töten, sondern zur amtstierärztlichen Untersuchung einzusperrt<sup>3)</sup>.

(3) Wenn der Transport eines der Seuche verdächtigen Hundes zum Zwecke der sicheren Einsperrung unvermeidlich ist, so muß der Hund in einem geschlossenen Behältnis, wenn möglich unter fester Ankettung befördert, oder, sofern ein solches Behältnis nicht zu beschaffen ist, mit einem festsitzenden, das Beißen verhütenden Maulkorb versehen an der Leine geführt werden.

(4) Die Kadaver getöteter oder verendeter wutkranker oder wutverdächtiger Hunde sind bis zur amtstierärztlichen Untersuchung sicher und vor Witterungseinflüssen geschützt aufzubewahren.

§ 111. (1) Die Ortspolizeibehörde hat sofort zu veranlassen, daß Hunde, die auf Grund des § 110 eingesperrt worden sind, amtstierärztlich untersucht werden.

<sup>1)</sup> § 66. Vorbehaltlich der in diesem Gesetz bezeichneten Ausnahmen ist eine Entschädigung zu gewähren für Tiere, die auf polizeiliche Anordnung getötet worden sind.

<sup>2)</sup> § 71. Durch Landesrecht kann die Entschädigung versagt werden: Für Hunde und Katzen, die aus Anlaß der Tollwut getötet sind.

<sup>3)</sup> Die Einsperrung wird trotz aller Vorsichtsmaßregeln stets mit Gefahr verknüpft sein, namentlich weil tollwutkranke Hunde und Katzen einen unbezähmbaren Freiheitsdrang zu haben pflegen. Deshalb darf dem Besitzer nicht regelmäßig die Einsperrung zugemutet werden. Sie erscheint aber zur schleunigen Sicherung der Diagnose, die am toten Tier unter Umständen schwierig ist, geboten, wenn ein Mensch gebissen ist. In solchem Falle kommt es vor allem darauf an, der gebissenen Person so schnell und zuverlässig als möglich Gewißheit über die Sachlage zu verschaffen. Bei einem lebenden tollwutverdächtigen Tiere entscheidet sich die Frage, ob wirklich Tollwut vorliegt, gewöhnlich binnen wenigen Tagen.

(2) Läßt die amtstierärztliche Untersuchung Zweifel über den Zustand eines Hundes, so muß die Einsperrung in der Regel auf eine Woche, nötigenfalls auf 2 Wochen ausgedehnt werden. Nach Ablauf dieser Fristen und vor Aufhebung der angeordneten Schutzmaßregeln ist der Hund einer erneuten amtstierärztlichen Untersuchung zu unterwerfen.

(3) Der Besitzer eines unter Beobachtung gestellten Hundes oder sein Vertreter hat das Auftreten verdächtiger Krankheitserscheinungen an dem Hunde, oder dessen Verenden der Ortspolizeibehörde ohne Verzug anzuzeigen und den Kadaver gemäß § 110 Abs. 4 aufzubewahren.

(4) Wenn der Besitzer vor Ablauf der Beobachtungsfrist durch amtstierärztliche Bescheinigung nachweist, daß der Verdacht beseitigt ist, so sind die Einsperrung und polizeiliche Beobachtung schon vorher wieder aufzuheben.

§ 112. (1) Für Hunde, bei denen die Tollwut oder der Verdacht der Seuche amtstierärztlich festgestellt ist, ist die sofortige Tötung von der Ortspolizeibehörde anzuordnen. Wenn ein der Seuche verdächtiger Hund einen Menschen gebissen hat, so kann angeordnet werden, daß das Tier, sofern dies ohne Gefahr geschehen kann, in einem sicheren Behältnis, wenn möglich unter fester Ankettung, eingesperrt und bis zur Bestätigung oder Beseitigung des Verdacht polizeilich beobachtet wird. Von der Einsperrung ist in Landkreisen dem Landrat sofort Anzeige zu erstatten. Dieser hat zu prüfen, ob die Einsperrung unbedenklich ist oder ob die Tötung des Hundes geboten erscheint.

(2) Ferner ist die sofortige Tötung aller derjenigen Hunde anzuordnen, von denen feststeht oder anzunehmen ist, daß sie mit wutkranken Tieren oder der Seuche verdächtigen Hunden oder Katzen in Berührung gekommen sind. Ausnahmsweise kann für solche Hunde statt der Tötung eine mindestens 3 monatige Einsperrung gestattet werden, falls sie nach dem Ermessen der Ortspolizei mit genügender Sicherheit durchzuführen ist und der Besitzer des Hundes die daraus und aus der polizeilichen Überwachung erwachsenden Lasten trägt.

(3) Die polizeiliche Genehmigung zur Einsperrung eines der Ansteckung verdächtigen Hundes (Abs. 2) ist an die weitere Bedingung zu knüpfen, daß der Besitzer der Ortspolizeibehörde mindestens alle 4 Wochen eine amtstierärztliche Bescheinigung über den Gesundheitszustand des Hundes sowie darüber einreicht, daß die Fortsetzung der Einsperrung ohne Gefahren für Menschen und Tiere durchführbar ist. Wird diese Bedingung nicht eingehalten, oder werden die angeordneten Einsperrungsmaßregeln nicht genau befolgt, so ist die sofortige Tötung des Hundes anzuordnen.

(4) Der Besitzer eines mit polizeilicher Genehmigung eingesperrten Hundes oder dessen Vertreter hat das Auftreten verdächtiger Krankheitserscheinungen an dem Hunde oder dessen Verenden der Ortspolizeibehörde sofort anzuzeigen, und im letzteren Falle den Kadaver gemäß § 110 Abs. 4 aufzubewahren.

§ 113. (1) Ist ein wutkranker oder der Seuche verdächtiger Hund verendet oder getötet worden, oder ist ein nach § 112 Abs. 2 eingesperrter Hund verendet, so hat die Ortspolizeibehörde sofort seine Zerlegung durch den beamteten Tierarzt zu veranlassen.

(2) Von der Zerlegung kann abgesehen werden, wenn nach amtstierärztlichem Gutachten das Vorhandensein der Tollwut schon zweifellos feststeht.

§ 114. (1) Ist ein wutkranker oder der Seuche verdächtiger Hund frei umhergelaufen, so muß die Festlegung (Ankettung oder Einsperrung) aller in dem gefährdeten Bezirk vorhandenen Hunde, auch wenn sie erst nach Anordnung der Sperre in diesen Bezirk eingebracht werden, auf die Dauer von mindestens 3 Monaten — von der diese Maßregel begründenden Wahrnehmung oder Feststellung an — angeordnet werden.

(2) Diese Anordnung kann auch in den Fällen getroffen werden, in denen die Tollwut in einer bis dahin seuchenfreien Gegend bei einem Hunde festgestellt wurde, der nicht frei umhergelaufen ist.

(3) Es kann angeordnet werden, daß die angeketteten oder eingesperrten Hunde so abgesondert werden, daß fremde Hunde mit ihnen nicht in Berührung kommen können.

(4) Der Festlegung ist das Führen der mit einem sicheren Maulkorb versehenen Hunde an der Leine gleichzuerachten. Auch kann für minder gefährdete Bezirksteile zugelassen werden, daß die Hunde entweder ohne Maulkorb an der Leine geführt werden oder mit Maulkorb unter gewissenhafter Überwachung frei laufen dürfen.

(5) Zu dem gefährdeten Bezirk im Sinne des Abs. 1 gehören alle Ortschaften, in denen der wutkranke oder der seucheverdächtige Hund gewesen ist, und in der Regel auch die bis zu 10 km von diesen Ortschaften (Seuchenorten) entfernten Orte einschließlich ihrer Ge-

markungen. Unter besonderen Verhältnissen oder in solchen Gegenden, in denen die Tollwut eine größere Verbreitung gefunden hat, können jedoch auch solche Ortschaften und Gemarkungen als gefährdet angesehen werden, die weiter als 10 km von den Seuchenorten entfernt liegen. Die hiernach in Betracht kommenden Sperrbezirke sind nicht lediglich nach der Entfernung der Ortschaften und Gemarkungen vom Seuchenorte abzugrenzen, sondern unter Berücksichtigung der örtlichen Verhältnisse möglichst in Anlehnung an natürliche oder geographische Grenzen (Flußläufe, Seen, Höhenzüge, Waldungen, Moore und dergleichen) zu bilden.

(6) Die Ausfuhr von Hunden aus dem gefährdeten Bezirk ist nur mit ortspolizeilicher Genehmigung, nach vorheriger tierärztlicher Untersuchung gestattet. Wird die Genehmigung zur Ausfuhr eines Hundes erteilt, so ist die Ortspolizeibehörde des Bestimmungsortes von dem bevorstehenden Eintreffen des Tieres rechtzeitig zu benachrichtigen. Während der Überführung und am Bestimmungsort ist der Hund den gleichen Beschränkungen zu unterwerfen, die für ihn zur Zeit der Ausfuhr am Herkunftsorte vorgeschrieben waren.

(7) Die Benutzung der Hunde zum Ziehen kann unter der Bedingung gestattet werden, daß sie dabei fest angeschirrt und mit einem sicheren Maulkorb versehen werden. Die Verwendung von Hirtenhunden zur Begleitung von Herden, und von Jagdhunden bei der Jagd ohne Maulkorb und Leine kann gestattet werden. Außer der Zeit des Gebrauches unterliegen diese Hunde jedoch den in den Abs. 1 und 4 enthaltenen Vorschriften.

(8) Es kann angeordnet werden, daß Hunde, die, den vorstehenden Bestimmungen zuwider, umherlaufend betroffen werden, sofort zu töten sind.

(9) Für die im Dienste der Polizei verwendeten Hunde können für die Dauer des Dienstgebrauches Ausnahmen von den Vorschriften dieses Paragraphen zugelassen werden.

§ 115. (1) Den Ausbruch der Tollwut hat die Ortspolizeibehörde auf ortsübliche Weise und in dem für ihre amtlichen Veröffentlichungen bestimmten Blatte bekanntzugeben.

(2) Ferner hat die Ortspolizeibehörde jeden in ihrem Bezirk festgestellten ersten Ausbruch der Tollwut sofort den örtlichen Polizeiverwaltungen aller dem Seuchenorte benachbarten deutschen Gemeinden mitzuteilen.

(3) Es kann angeordnet werden, daß an den Ausgängen der in dem gefährdeten Bezirk vorhandenen Bahnhöfe, Schiffsanlegestellen usw. Tafeln mit der deutlichen und haltbaren Aufschrift „Hundesperre“ leicht sichtbar anzubringen sind.

(4) Ist anzunehmen, daß ein wutkranker oder der Seuche verdächtiger Hund in einen anderen Bezirk übergelaufen ist, oder ist der Verbleib eines solchen Hundes unbekannt, so hat die Ortspolizeibehörde auch den in Betracht kommenden deutschen örtlichen Polizeiverwaltungen ohne Rücksicht auf Kreis-, Bezirks- oder Landesgrenze unter Beschreibung des Hundes (Größe, Farbe, Rasse, besondere Kennzeichen) und Angabe der von dem Hunde vermutlich eingeschlagenen Richtung sofort Mitteilung zu machen. Die beteiligten Polizeibehörden haben hierauf Nachforschungen nach dem Verbleib des Hundes anzustellen.

(5) Für besonders gefährdete Gegenden kann der Regierungspräsident eine Anzeige über das Vorhandensein, den Ab- und Zugang, oder über Ortsveränderungen von Hunden vorschreiben.

§ 116. In den von Tollwut gefährdeten Gegenden kann angeordnet werden, daß Hunde, die der Vorschrift des § 34 zuwider ohne vorschriftsmäßiges Halsband frei umherlaufen, sofort zu töten sind.

§ 117. (1) Die Vorschriften der § 110—113, § 114 Abs. 1, 2, 5, 6, 8, § 115 Abs. 1, 2, 3 finden auf Katzen, die von der Tollwut befallen oder der Seuche oder der Ansteckung verdächtig sind, mit der Maßgabe sinngemäß Anwendung, daß für ansteckungsverdächtige Katzen, die im § 112 Abs. 2 Satz 2 zugelassene Ausnahme vom Tötungszwange nicht gilt.

(2) In dem gefährdeten Bezirke, der den im § 114 Abs. 5 als Regel vorgesehenen Umfang nicht überschreiten soll, ist auch die Festlegung der Hunde nach § 114 anzuordnen.

§ 118. Für andere Haustiere, bei denen die Tollwut festgestellt wird, ist die sofortige Tötung von der Ortspolizeibehörde anzuordnen.

§ 119. Der Seuche verdächtige andere Haustiere müssen von dem Besitzer oder demjenigen, unter dessen Aufsicht sie stehen, sofort getötet oder bis zu polizeilichem Einschreiten in einem sicheren Behältnis eingesperrt werden. Die Ortspolizeibehörde hat hierauf sinngemäß nach den §§ 111, 113 zu verfahren.

§ 120. Andere Haustiere, von denen feststeht oder anzunehmen ist, daß sie mit wutkranken oder der Seuche verdächtigen Tieren in Berührung gekommen sind, die aber Erschei-

nungen der Tollwut noch nicht zeigen, müssen sofort für die Dauer der Gefahr mit den in den §§ 122, 123 bezeichneten Wirkungen unter polizeiliche Beobachtung gestellt werden.

§ 121. Die Dauer der Gefahr (§ 120) ist für Pferde und Rinder auf 6 Monate, für Schafe, Ziegen und Schweine auf 3 Monate zu bemessen.

§ 122. (1) Während der Dauer der polizeilichen Beobachtung darf ein Wechsel des Standortes der Tiere ohne ortspolizeiliche Genehmigung nicht stattfinden. Im Falle eines Wechsels ist die Beobachtung an dem neuen Standort fortzusetzen.

(2) Wenn die Erlaubnis zur Überführung der Tiere in einen anderen Polizeibezirk erteilt wird, so muß die Ortspolizeibehörde des Bestimmungsortes zur Fortsetzung der Beobachtung von dem bevorstehenden Eintreffen der Tiere rechtzeitig benachrichtigt werden.

§ 123. (1) Die Benutzung und der Weidegang der unter polizeiliche Beobachtung gestellten Tiere sind gestattet. Der Besitzer der Tiere oder sein Vertreter hat jedoch von dem Auftreten von Krankheitserscheinungen, die den Ausbruch der Tollwut befürchten lassen, der Ortspolizeibehörde ungesäumt Anzeige zu erstatten. Im übrigen ist nach § 119 zu verfahren.

(2) Das Schlachten der unter polizeiliche Beobachtung gestellten Tiere ist gestattet. (Vgl. jedoch § 125.) Im Falle der Schlachtung sind Körperteile, an denen sich verdächtige Wunden oder Narben befinden, unschädlich zu beseitigen.

§ 124. Vor polizeilichem Einschreiten dürfen bei wutkranken oder der Seuche verdächtigen Tieren keinerlei Heilversuche angestellt werden.

§ 125. Das Schlachten wutkranker oder der Seuche verdächtiger Tiere, und jeder Verkauf oder Verbrauch einzelner Teile, der Milch oder sonstiger Erzeugnisse solcher Tiere, sind verboten.

§ 126. (1) Die Kadaver der gefallenen oder getöteten wutkranken oder der Seuche verdächtigen Tiere müssen sofort unschädlich beseitigt werden.

(2) Das Abhäuten solcher Kadaver ist verboten.

(3) Die Zerlegung der Kadaver darf nur von Tierärzten oder unter ihrer Leitung vorgenommen werden.

§ 127. Die Standplätze wutkranker oder der Seuche verdächtiger Tiere sind zu desinfizieren, die Ausrüstungs-, Gebrauchs- sowie sonstigen Gegenstände, die mit solchen Tieren in Berührung gekommen sind (§ 17 der Anweisung für das Desinfektionsverfahren) sind zu desinfizieren oder unschädlich zu beseitigen.

Aus der Anweisung für das Zerlegungsverfahren bei Viehseuchen (Anlage B der preußischen Ausführungsverordnung zum Reichs-Viehseuchengesetz).

§ 21. Abs. 2. Sind von tollwutkranken oder tollwutverdächtigen Tieren Menschen gebissen worden, so hat der beamtete Tierarzt sofort nach der Zerlegung das Gehirn einschließlich des verlängerten Markes in unverletztem, aber von der Muskulatur befreiten Knochengestüt an die zuständige Untersuchungsstelle zu senden.

Kurz zusammengefaßt ergeben sich für die Bekämpfung der Tollwut folgende Gesetzesbestimmungen:

1. Zwang zur Kenntlichmachung jedes Hundes.
2. Anzeigepflicht des Tierhalters bei Tollwut oder Tollwutverdacht.
3. Pflicht des Tierhalters, den erkrankten oder verdächtigen Hund tot oder lebend bis zum Einschreiten der Polizei sicherzustellen.
4. Zwangsläufige Feststellung der Diagnose durch den beamteten Tierarzt.
5. Tötung aller Hunde und Katzen, die mit wutkranken oder verdächtigen Tieren in Berührung gekommen sind; nur ausnahmsweise dürfen derartige Hunde einer dreimonatigen Einsperrung unter obrigkeitlicher Überwachung unterworfen werden.
6. Sechs- bzw. dreimonatige polizeiliche Überwachung aller wertvolleren Nutztiere, die mit tollwütigen oder tollwutverdächtigen Tieren in Berührung gekommen sind.
7. Verbot der Verwendung an Wut oder unter Wutverdacht eingegangener oder getöteter Tiere.

8. Desinfektionsvorschriften.

9. Anordnung der Hundesperre in Gegenden, in denen ein wutkranker oder verdächtiger Hund frei umhergelaufen ist.

11. Vorschriften über die Entschädigung von Viehverlusten.

10. Vorschriften über die Bestrafung bei Zuwiderhandlung.

Ähnliche Gesetze wie das eben ausführlich angegebene bestehen in allen Kulturstaaten. Sie sind im allgemeinen als ausreichend anzusehen, um, wenn sie genügend scharf durchgeführt werden, die Tollwutgefahr auf ein Minimum zu beschränken. Sie haben auch ausgereicht, um die im Gebiet des deutschen Reiches um die Mitte des vorigen Jahrhunderts weitverbreitete Tollwut allmählich einzudämmen. Bis zur Beendigung des Weltkrieges war ein dauernder Rückgang der Tollwut zu beobachten, so daß die im Innern des Reiches gelegenen Gebiete allmählich vollkommen frei von Lyssa geworden waren. Wenn seit dem Jahre 1919 ein ständiges Ansteigen der Tollwutziffern unter den Hunden und damit auch eine Vermehrung der Bißverletzungen durch tolle Tiere zu verzeichnen ist, und wenn in den letzten Jahren auch Gebiete verseucht worden sind, die seit Jahrzehnten frei von Tollwut waren, so ist dies eine Erscheinung, die nicht auf das deutsche Reich beschränkt ist, sondern in ganz Europa beobachtet werden kann und ihren Grund darin hat, daß die gesetzlichen und polizeilichen Vorschriften infolge der durch den Krieg gesunkenen Achtung vor dem Gesetz nur sehr mangelhaft beobachtet werden. Auch hat die Durchführung der Sperrvorschriften von seiten der untergeordneten Polizeiorgane besonders auf dem Lande viel zu wünschen übrig gelassen. Es kommt hinzu, daß das Publikum teils aus Unkenntnis der Symptome und der Gefährlichkeit der Tollwut, teils in einer übertriebenen Tierliebhaberei das Auftreten der Krankheit verheimlicht, um der als besonders lästig und unangenehm empfundenen Hundesperre zu entgehen. Hier muß eine intensive Aufklärung der Bevölkerung einsetzen, damit sie einsieht, daß die gesetzlichen Vorschriften nicht nur dem Schutze des Menschen dienen, sondern daß ihre strenge Durchführung die Verbreitung der Seuche auf schnellstem Wege unterdrückt, und damit auch die als lästig empfundenen Sperrvorschriften überflüssig macht. Daß die rigorose Durchführung der bestehenden Gesetzesvorschriften auch in der heutigen Zeit ausreicht, beweist die erfolgreiche Bekämpfung der Tollwut in Württemberg, wo es gelang, in relativ kurzer Frist ihrer Verbreitung Einhalt zu tun (v. Ostertag).

Wünschenswerte Verbesserungen. So erfolgversprechend die geschilderten Gesetzesmaßnahmen bei strenger Durchführung auch sind, es kann nicht gelehrt werden, daß sie noch weiter verbessert werden könnten. So erscheint es angebracht, die Anzeigepflicht auch auf die von einem wutkranken Hund gebissenen Tiere auszudehnen, da Hundebesitzer, trotzdem sie es wußten, doch die Berührung ihres Tieres mit einem tollwütigen verheimlicht haben, so daß immer wieder neue Erkrankungen vorkommen. Weiter wäre wünschenswert eine Vergrößerung der Sperrbezirke und eine Verlängerung der Sperrzeit. Wie einwandfrei beobachtet ist, kann ein Hund im Irritationsstadium bis zu 70 km zurücklegen, so daß der Sperrkreis von 20 km Radius etwas gering erscheint. Für eine Verlängerung der Sperrzeit spricht die Tatsache, daß die Inkubationsdauer in einem nicht zu unterschätzenden Prozentsatz mehr als 3 Monate be-

trägt. Schüder berichtet, daß von 395 sicher beobachteten Inkubationszeiten 21 = 5,3% über 3 und bis zu 7 Monaten betragen.

Auch die Vorschrift, daß ein Hund aus einem Sperrbezirk ausgeführt werden darf, wenn ein amtstierärztliches Attest seine Gesundheit bescheinigt, erscheint uns revisionsbedürftig. Denn niemand kann einem Hunde ansehen, ob er sich im Inkubationsstadium der Lyssa befindet, und so sind Verschleppungen der Seuche möglich, da die im Gesetz vorgeschriebene Meldung der Polizeibehörde des alten Aufenthaltsortes an die des neuen, selbst wenn sie erfolgt, kaum zur Folge haben wird, daß der Hund am neuen Aufenthaltsort den Sperrvorschriften unterworfen bleibt, wenn dort keine Hundesperre besteht. Es sind uns aus den letzten Jahren 2 Fälle aus Schlesien bekannt, wo nachgewiesenermaßen durch eine Überführung des zur Zeit des Umzuges gesunden Hundes aus einem Sperrbezirk die Tollwut in seuchenfreie Gebiete verschleppt worden ist.

Ferner wäre auch eine Erweiterung der Entschädigungspflicht auf die gemäß polizeilicher Anordnung getöteten Hunde erstrebenswert: Die Nichtentschädigung führt den Hundebesitzer leicht dazu, die Tatsache, daß sein Hund mit einem tollwütigen in Berührung gewesen war, zu verheimlichen, um die Tötung des für ihn wertvollen Hundes zu vermeiden.

Endlich wäre noch größerer Wert auf die Aufklärung der Bevölkerung zu legen. Denn was für Anschauungen über die Entstehung der Lyssa im Volke wie auch unter den Gebildeten, ja sogar in der landwirtschaftlichen Literatur vertreten sind, dafür soll nur die weitverbreitete Ansicht angeführt werden, daß die Tollwut durch schlechte Behandlung, vor allem durch langes Durstenlassen, hervorgerufen werde. Es dürfte angebracht sein, Merkblätter über die Symptome und die Gefahren der Lyssa gleichzeitig mit der Steuermarke dem Hundebesitzer in die Hand zu geben; vor allem aber müßten die besonders gefährdeten Kinder alljährlich in der Schule belehrt werden; und schließlich wäre auch der Film in den Dienst der Sache zu stellen, der durch die Darstellung des furchtbaren Krankheitsbildes der menschlichen Lyssa wohl sehr gut die Notwendigkeit der gesetzlichen Maßnahmen demonstrieren würde.

Aber alle diese Maßnahmen können zu einem vollen Erfolge nur führen, wenn alle von der Lyssa bedrohten Staaten die Bekämpfung energisch durchführen. Poleff berichtete 1922 von der erschreckenden Verbreitung der Tollwut in Rußland, und wies daraufhin, daß dort der Hauptlyssaheerd zu finden sei, von dem aus das westlichere Europa ständig bedroht wäre. Wir haben hier in Schlesien immer wieder die Beobachtung gemacht, daß jedes erneute Auftreten der Tollwut in den Grenzkreisen seinen Anfang nahm, und während es in den zentral gelegenen Gebieten relativ rasch gelang, ein Weiterumsichgreifen der Seuche zu verhindern, traten in den Grenzgebieten immer wieder neue Fälle auf. Alle Maßnahmen müssen in Grenzgebieten wirkungslos bleiben, wenn sich die Nachbarstaaten nicht zu einer ebenso intensiven Bekämpfung der Tollwut entschließen. Auch für die Tollwutbekämpfung muß eine internationale Regelung getroffen werden. So wäre z. B. schon viel gewonnen, wenn jeder Staat verpflichtet wäre, von den in seinen Grenzgebieten vorkommenden Tollwutfällen dem Nachbarstaate unverzüglich, am besten von Ortsbehörde zu Ortsbehörde, Mitteilung zu machen, wie es zur Zeit bereits vom deutschen Reich mit einigen seiner Nachbarstaaten vereinbart worden ist.

## 16. Pseudowut

(Aujeszkysche Krankheit, Paralysis bulbaris infectiosa, Peste de cocar, Juckpest).

Im Anschluß an die Schilderung der Lyssa sei noch kurz eine zuerst von Aujesky (4) bei Rindern und Hunden in Ungarn beschriebene Krankheit besprochen, da sie einige Ähnlichkeit mit der Wut aufweist. Die Pseudowut kommt unter natürlichen Bedingungen auch bei Katzen und Ratten vor, sie ist außer in Ungarn vereinzelt in Deutschland und in Brasilien beobachtet worden. Die Inkubation beträgt 28—32 Stunden, ausnahmsweise bis zu 5 Tage.

Das Krankheitsbild: Die Tiere zeigen verändertes Benehmen, verlieren ihre Munterkeit, wandern ruhelos umher oder verkriechen sich in einen Winkel und winseln, heulen, bellen, brüllen oder miauen kläglich. Die Nahrungsaufnahme ist herabgesetzt, der Durst erhöht. Bei etwa der Hälfte der Tiere besteht heftiger Juckreiz, bei Rindern meist am Maul, bei Hunden an der Haut; die Tiere scheuern, reiben oder nagen sich unaufhörlich, so daß es oft zu Abscessen oder Nekrosen kommt; dieser Juckreiz hält bis zum Tode an. Die Atmung ist erschwert, die Pupillen sind weit und reagieren träge. Es besteht starker Speichelfluß; aus den Augen läuft schleimig-eitriges Sekret herab. Zuweilen werden die Tiere erregt und beißen in vorgehaltene Stöcke hinein; echte Beißsucht wird jedoch nie beobachtet, ebensowenig Tobsuchtsanfälle. Im weiteren Verlauf sieht man häufig Muskelzuckungen, tonisch-klonische Krämpfe, später Lähmungen. Die Krankheit dauert  $\frac{1}{2}$ —3 Tage und endet fast stets tödlich.

Die natürliche Infektion erfolgt nach Zwick wahrscheinlich oral, nach Hutyra spielen vielleicht die Ratten eine wichtige Rolle.

Die künstliche Übertragung gelingt auf Rinder, Ziegen, Schafe, Hunde, Kaninchen, Meerschweine, Ratten, Mäuse, Frösche, weniger leicht auf Pferde, noch schwieriger auf Esel, nicht auf Schweine, Hühner, Tauben. Sie kann erfolgen durch subcutane, intramuskuläre, intraperitoneale oder intraokuläre Verimpfung von Blut, Harn, Leber, Nieren, Milz oder Zentralnervensystem, aber nicht durch den Speichel. Zwick und Zeller konnten durch Fütterung Katzen und Ratten infizieren, aber nicht Hunde, Kaninchen, Meerschweine und Mäuse. Die Inkubation beträgt bei künstlich infizierten Tieren  $\frac{1}{2}$ —10 Tage; die Symptome sind die gleichen wie bei der natürlichen Infektion; besonders ausgeprägt ist der Juckreiz an der Injektionsstelle.

Pathologisch-anatomisch findet sich hochgradige Entzündung der Injektionsstelle, Hyperämie und kleine Blutungen im Zentralnervensystem und den Hirnhäuten, sowie in der Magen- und Darmschleimhaut. Bei einem von Zwick und Zeller beobachteten Hund fanden sich Haarballen im Maul. Negrische Körperchen oder ähnliche Gebilde sind nicht gefunden worden.

Die Züchtung des Erregers ist nicht gelungen; Bakterien sind auch mikroskopisch nicht gesehen worden. Wahrscheinlich ist der Erreger ein ultravisibles Virus, doch gehen die Angaben über seine Filtrierbarkeit auseinander: Zwick und Zeller, Bertarelli und Melli leugnen sie, Schmiedhoffer will sie unter gewissen Bedingungen, Sangiorgi stets (durch Berkefeld-V-, N- und W-Kerzen) nachgewiesen haben.

Das Virus verhält sich in seiner Resistenz gegen physikalische und chemische Einwirkungen dem Lyssavirus recht ähnlich. Es wird durch 11 tägiges Trocknen bei 25° zerstört; im Gehirn bleibt es im Eisschrank 8 Wochen lang virulent; es widersteht der Fäulnis 2 bis 3 Wochen lang. Erhitzung auf 60° zerstört es in 30 Minuten, auf 80° in 3 Minuten. — Von Chemikalien wird es rasch getötet: durch 2 promill.  $\text{HgCl}_2$ , 3 proz. Phenol in wenigen Minuten, 2 proz. Formalin in 20 Minuten, absoluten Alkohol in 30 Minuten. Durch 1 proz. Antiformin wird es dagegen in 5 Minuten nicht zerstört. In Glycerin bleibt das Virus bei Eisschranktemperatur im Gehirn 8 Monate, im Blutserum 8 Wochen lang lebend.

Die Differentialdiagnose gegenüber der Lyssa gelingt leicht, wenn man die kurze Inkubation, den lokalisierten heftigen Juckreiz und das Fehlen der Tobsuchtsanfälle berücksichtigt; für die mikroskopische Untersuchung ist das konstante Fehlen der Negrischen Körperchen, für den Tierversuch die hochgradige Infektiosität des Blutes der kranken Tiere wesentlich.

Die Therapie scheint nach den Versuchen von Hutyra durch allerdings sehr hohe Gaben von Salvarsan möglich zu sein: Kaninchen konnten durch 0,04—0,08 g je Kilogramm geheilt werden. Alle Versuche der Schutzimpfung sind bisher vergeblich gewesen.

## Literatur.

- Adami: Une épidémie de rage sur un troupeau de daims. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 3, S. 658. 1889.
- Adelheim: Über die Tollwut in Lettland. Eesti Arst. Bd. 2, S. 287. 1923; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 7, S. 216. 1924.
- Alivisatos (1): Die Schutzimpfung gegen Lyssa durch das mit Äther behandelte Virus fixe. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 295.
- (2): Neue Erfahrungen bei der Schutzimpfung gegen Lyssa durch das ätherisierte Virus fixe. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. 1. Orig. Bd. 98, S. 394. 1926.
- Amato: Über die Speicheldrüsen bei Lyssa. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 76, S. 403. 1915.
- D'Amato und Faggella: Negrische Körper, Lentz'sche Körper und Veränderungen der nervösen Zentren in der Wutkrankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 65, S. 353. 1910.
- Andriani: Méthode simple et rapide pour mettre en évidence les corps de Nègri dans la rage. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 38, S. 520. 1924.
- Anrep: Über die Ptomaine der Hundswut. Petersb. Arch. f. Vet.-Med.; ref. Virchow-Hirsch Jahresber. Bd. 241, S. 551. 1889.
- Arzt: Über Versuche einer Salvarsantherapie der menschlichen Wut. Wien. klin. Wochenschrift 1917, S. 1516.
- Athias: Le traitement antirabique à l'Institut Royal de bactériologie Camara Pestana. Arch. do Inst. Camara Pestana T. 3, zit. Koch.
- Aujeszký (1): Über Immunisierung gegen Wut mit normaler Nervensubstanz. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Bd. 27, S. 5. 1900.
- (2): Erwiderung auf die Bemerkungen des Herrn Prof. Babes über die Beeinflussung der Wut durch die normale Nervensubstanz. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1 Bd. 28, S. 177. 1900.
- (3): Methodik der Schutzverleihung bei Tollwut. Handb. d. biol. Arbeitsmethoden von Abderhalden. Abt. 13, Teil 1, S. 185. 1921.
- (4): Über eine neue Infektionskrankheit für Haustiere. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 32, S. 353. 1902.
- D'Aunoy: Spontaneous recovery of rabbit from experimental rabies. Journ. of infect. dis. Bd. 29, S. 261. 1921.
- Antirabic vaccination by means of desiccated virus. Journ. of infect. dis. Bd. 34, S. 425. 1924.
- Babes, Aurel: Transactions VII. Intern. Congress of Hygiene. VIII, S. 24. 1881 (zit. Högyes, S. 64).
- Babes, V. (1): Bemerkungen über die Beeinflussung der Hundswut durch Injektion von normaler Nervensubstanz und über Wuttoxine. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1 Bd. 27, S. 564. 1900.
- (2): Die Lehre von der Hundswut zu Ende des 19. Jahrhunderts. Berl. klin. Wochenschr. 1900, S. 925, 958.
- (3): Über die Notwendigkeit der Abänderung des Pasteurschen Verfahrens der Wutbehandlung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 58, S. 401. 1908.
- (4): In welchen Fällen ist man berechtigt, eine abortive Form der Wutkrankheit anzunehmen? Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 65, S. 401. 1910.
- (5): Traité de la rage. Paris 1912.
- Babes und Bobes: Bemerkungen über das prämonitorische und das periodische Fieber bei Lyssa sowie über die Bedeutung der prämonitorischen Anfälle für die menschliche Wut. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 99, S. 110. 1926.
- Babes und Jonescu: Sur certains caractères des lésions rabiques des glandes salivaires et du pancréas. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 137. 1909.
- Babes und Lepp: Recherches sur la vaccination antirabique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 3, S. 384. 1889.
- Babes und Mironesco: La paralysie ascendante mortelle survenue après le traitement antirabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 64, S. 964. 1908.



- Babes und Pitulescu: La séroration d'Abderhalden et le traitement antirabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 207. 1914.
- Babes und Simici: Action du sérum du chien traité par la substance nerveuse normale sur les souris injectées préalablement avec le virus fixe. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 70. 1910.
- Babes und Talasescu: Etudes sur la rage. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 8, S. 435. 1894.
- Babes und Vasiliu: L'infection ultérieure des plaies par le virus rabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 70, S. 604. 1911.
- Bardach: Le virus rabique dans le lait. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 1, S. 180. 1887.
- Nouvelles recherches sur la rage. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 2, S. 9. 1888.
- Bareggi: Sui cinque casi di rabbia paralitica da laboratorio nell'uomo. Gazz. med. Lombard. Bd. 48, S. 217. 1889.
- Baroni, Ciuca und Jonescu - Mihaiesti: Recherches sur la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum et les extraits d'organes d'animaux vaccines contre la rage. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 65, S. 96. 1908.
- Barratt: Centrifugalisation and disintegration in relation to the virus of rabies. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 35, S. 633. 1904.
- Baumgarten: Die moderne Behandlung der Bißverletzungen tollwutkranker Tiere. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 932.
- Beck: Tollwut und Hundestaube. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 28, S. 505. 1902.
- Beham: Schnelle Verwandlung des Straßenvirus der Tollwut in Virus fixe. Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 841.
- Benedek und Porsche: Beitrag zur Färbung der Negrischen Körperchen. Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 441.
- Berry und Mann: The complement binding test in rabies. Journ. of exp. med. Bd. 12, S. 338. 1910.
- Bertarelli (1): Über Beziehungen zwischen Virulenzmodifikationen des Wutvirus und Veränderungen der Negrischen Körperchen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 36, S. 42. 1904.
- (2): Die Negrischen Körperchen im Nervensystem der wutkranken Tiere, ihr diagnostischer Wert und ihre Bedeutung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 37, S. 556. 1906.
- (3): Über die Wege, auf denen das Wutvirus zu den Speicheldrüsen des Hundes gelangt. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 37, S. 213. 1904.
- (4): Experimentelle Untersuchungen und Beobachtungen über die Tollwut. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 39, S. 399. 1905.
- (5): Ebenda S. 409.
- Bertarelli und Volpino (6): Morphologische und biologische Beobachtungen über einen Fall von Wutkrankheit beim Menschen, mit besonderer Rücksicht auf die Gegenwart und Verteilung der Negrischen Körperchen im Zentralnervensystem. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 35, S. 221. 1904.
- (7): Nachforschungen und experimentelle Beobachtungen über die Wutkrankheit. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 35, S. 729. 1904.
- (8): Experimentelle Untersuchungen über die Wut. Filtration des Straßenvirus und Erschöpfung des Virus durch die Filter. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 37, S. 51. 1904.
- Bertarelli und Melli: Experimentelle Untersuchungen über die Pseudowut. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 71, S. 286. 1913.
- Biberstein und Lubinski: Untersuchungen über Organ- und Artspezifität. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 93, S. 222. 1924.
- de Blasi und Russo Travali (1): Rendiconto delle vaccinazioni profilattiche ed esperimentali eseguiti nell'Istituto antirabico e di microscopia clinica della città di Palermo. Palermo 1889; ref. Baumg. Jahresber. Bd. 5, S. 133. 1889.
- (2): Ricerche sulla rabbia. Rif. med. 1890, Nr. 19, 20; ref. Baumg. Jahresber. Bd. 6, S. 146. 1890.
- (3): La rage expérimentale chez le chat. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 8, S. 338. 1894.

- de Blasi und Russo Travali (4): Statistique de l'Institut antirabique municipal de Palerme. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 10, S. 238. 1896.
- Boecker: Zur Frage der Impflähmungen und der Erfolge bei verschiedenen Methoden der Tollwutschutzimpfung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 106, S. 151. 1926.
- Bohne: Beitrag zur diagnostischen Verwertbarkeit der Negrischen Körperchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 52, S. 87. 1906.
- Bombicci: Sulla virulenza delle capsule surrenali del coniglio nella rabbia. Rif. med. 1890; zit. Marx.
- (2): Sul tempo della diffusione nell'organismo del virus rabico. Lo Sperimentale 1892, S. 170.
- Bordoni - Uffreduzzi: A proposito di un caso di guarigione di rabbia nell'uomo. Rif. med. 1892, Nr. 112; zit. Högyes, S. 199.
- Borger: Paralysen voorkomende in het verloop eener antirabische behandeling. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. 1911; zit. Pelsler.
- Bouffard: Sur l'existence de la rage canine dans le Haut-Sénégal et le Niger. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 26, S. 727. 1912.
- Brault: Paraplégie survenue au cours du traitement antirabique. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 37. 1897; zit. Koch (5).
- Brouardel: Sur les paralysies au cours du traitement antirabique. Bull. de l'acad. de méd. 1897, S. 768; zit. Koch (5).
- Bruschettini: Sur la manière dont se comporte le virus de la rage dans le vide et dans plusieurs gaz. Ann. de micrographie Bd. 3, S. 22. 1890; ref. Baumg. Jahresber. Bd. 6, S. 147. 1890.
- Bruynoghe und Le Fèvre de Arric: L'action du radium sur les virus filtrants neurotropes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 93, S. 852. 1925.
- Bujwid: Einige Mitteilungen über Tollwut und Pasteursche Kur. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1 Bd. 3, S. 798. 1888.
- Busson: Zur Frage der Lyssa-Schutzimpfung durch die praktischen Ärzte und der prophylaktischen Impfung der Hunde. Wien. klin. Wochenschr. 1925, S. 789, 1134.
- Zur Frage der Ätiologie der postvaccinalen Lähmungen nach Wutschutzimpfung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 99, S. 80. 1926.
- Calabrese: VIII. Congr. di medica interna. Napoli 1897; zit. Casper.
- Sull'azione del radio sul virus rabico. Rif. med. 1906; ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 41, S. 703. 1908.
- Calmette: Notes sur la rage en Indo-Chine et sur les vaccinations antirabiques pratiquées à Saïgon du 15. avril au 1. août 1891. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 5, S. 633. 1891.
- Cano: La rage ab ingestis dans les souris. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 52, S. 29. 1909.
- Caronia und Sindoni: Ricerche sulla etiologia della rabbia. Nota prev. Pediatria Bd. 32, S. 817. 1924; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 10, S. 365. 1925.
- Casper: Pathologie der Tollwut. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 7, S. 654. 1900/01.
- Celli: Alcune proprietà del virus rabico. Boll. d. reale accad. med. di Roma Bd. 13, S. 475. 1887.
- Celli und De Blasi: Ist das Wutgift filtrierbar? Dtsch. med. Wochenschr. 1903, S. 945.
- Celli und Marino Zucco: Sulla trasmissione del virus rabico da cane a cane. Ann. dell'istit. d'igiene sperim. della r. univ. di Roma Bd. 2, S. 63. 1892.
- Centanni (1): Il metodo Italiano di vaccinazione antirabbica. Rif. med. Bd. 8, S. 319. 1892.
- (2): Die spezifische Immunisation der Elemente der Gewebe. Ein Beitrag zur Kenntnis der Immunität und der Serumtherapie bei Rabies. Dtsch. med. Wochenschr. 1893, S. 1061, 1115.
- (3): Sui prodotti tossici secondari nelle infezione. Rif. med. 1898, S. 637. Ref. Baumg. Jahresber. Bd. 14, S. 833. 1898.
- (4): Atti d. reale accad. dei fisiocrit. di Siena Ser. IV, Bd. 18, S. 445. 1906.
- Centanni und Muzio: La rabbia corneale. Arch. per le scienze med. Bd. 22, S. 37. 1898; ref. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 5, S. 834. 1900.
- Cevolotto und Avezzù: L'enzimoreazione quale mezzo diagnostico della rabbia. Policlinico, sez. prat. Bd. 32, S. 815. 1925.

- Chailloud: zit. Pelser, S. 134.
- Chantemesse u. Laveran: Bull. med. 1891, Nr. 34; zit. Högyes, S. 199.
- Chmjelewski und Skschiwan: Eine milde Form paralytischer Lyssa nach Pasteurscher Schutzimpfung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 34, S. 146. 1904.
- Colella: Sulla comparsa del virus della rabbia nel umore aqueo. Gazz. intern. med.-chir. 1925, S. 349; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 12, S. 583. 1926.
- Conte: Sur l'absorption des virus par les muqueuses. Rev. vétér. Bd. 18, S. 568. 1893. — Traitement préventif de la rage chez le cheval par les injections intraveineuses de virus rabique. Rev. vétér. 1902, S. 434.
- Cornwall: Bull. of the Pasteur Institute of Southern India. Coonoor, Nr. 3. 1910 (Madras 1911); ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 52, S. 617. 1912.
- Cornwall und Beer: On the occurrence of paralyses after treatment with antirabic vaccine. Indian journ. of med. research Bd. 13, S. 467. 1926; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 13, S. 231. 1926.
- Cornwall und Kesawa Pai: Bull. of the Pasteur Institute of Southern India. 1908, zit. Babes (5).
- Corwin: The control of rabies in Connecticut. Americ. journ. of public health Bd. 14, S. 688. 1924; ref. Zentralbl. f. ges. Hyg. Bd. 10, S. 619. 1925.
- Courmont und Nicolas: Etude sur la virulence de l'humeur aqueuse des animaux morts de la rage. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 1595. 1903.
- Cruickshank und Wright: A note on some experiments performed with a view to finding out the period before symptoms during which the saliva of an animal incubating rabies is infective. Indian journ. of med. research Bd. 1, S. 532. 1914.
- Cumming (1): Rabies-hydrophobia. A study of fixed virus, determination of the M. L. D., vaccine treatment and immunity tests. Journ. of infect. dis. Bd. 14, S. 33. 1914. — (2): The quinine treatment of rabies. Journ. of infect. dis. Bd. 15, S. 205. 1914.
- Daddi: Sulla forma guaribile della rabbia sviluppata nell'uomo. Riv. critica di clinica med. Bd. 1, S. 465. 1900; zit. Pelser.
- Dammann und Hasenkamp: Einiges über Tollwut. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1908, S. 457.
- Danysz: De l'action du radium sur le virus fixe. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 20, S. 206. 1906.
- Darkschewitsch: Zur Frage von den Lähmungserscheinungen bei Pasteurschen Impfungen. Neurol. Zentralbl. Bd. 17, S. 98. 1898.
- David: Zur Haltbarkeit des fixen Wutvirus. Tierärztl. Rundschau Bd. 30, S. 565. 1924.
- Diaptoptoff: Les vaccinations antirabiques à Odessa. Arch. des sciences biol. de St. Pétersbourg Bd. 5, S. 155. 1897.
- Dobrowolskaja: Zur Frage der Komplementbindungsreaktion bei der Lyssa. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 56, S. 177. 1910.
- Doerr und Zdansky: Kritisches und Experimentelles zur ätiologischen Erforschung des Herpes febrilis und der Encephalitis lethargica. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 102, S. 1. 1924.
- Dolbey und El Katib: Hydrophobia in Egypt. Lancet 1924, I, S. 538.
- Dominicis: Sul valore della diagnosi istologica nella rabbia. Policlinico, sez. prat. 1904, Nr. 29; ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 36, S. 385. 1905.
- Donati und Satta: Sulla deviazione del complemento nella rabbia. Patologica Bd. 1, Nr. 1. 1908; ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 45, S. 596. 1910.
- Dziembowski: Zur Kenntnis der im Laufe von Wutschutzimpfungen auftretenden Myelitis. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 874.
- Edwards: Los Angeles County, California, adopts antirabic inoculation ordinance. Journ. Americ. veterin. med. assoc. Bd. 64, S. 697. 1924; ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 77, S. 439. 1924.

- Eichhorn: The present status of rabies in the United States. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 66, S. 278. 1924; ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Ref. Bd. 79, S. 442. 1925.
- Eichhorn und Lyon: Prophylactic rabies immunization by the one-injection method. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 64, S. 690. 1924; ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Ref. Bd. 77, S. 445. 1924.
- v. Eisler: Über Einfluß der Galle, Glykoside und Farbstoffe (Benzidinderivate) auf das Lyssavirus. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 45, S. 71. 1908.
- Evangelista: Sul modo di comportarsi del siero di sangue di fronte al virus rabico. Rif. med. 1891, S. 781; ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Bd. 12, S. 212. 1892.
- Fedoroff: Über die Form der Lyssa beim Menschen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 100, S. 440. 1926.
- Fermi (1): Il liquido cefalo-rachidiano di animali rabidi non è virulento. Giorn. della reale società Ital. d'igiene Bd. 28, S. 459. 1906.
- (2a): Die Empfänglichkeit der Muriden der subcutanen Wutinfektion gegenüber. Zentralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 43, S. 173. 1907.
- (2b): Über die Verschleppung der Lyssa durch Ratten und Mäuse. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 43, S. 218. 1907.
- (3): Untersuchungen über Tollwut. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 188, S. 428. 1907.
- (4): Über die Zerstörung des Wutvirus in situ. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 49, S. 139. 1909.
- (5): Über die immunisierende Kraft der normalen Nervensubstanz verglichen mit der Wutnervensubstanz der Wut gegenüber. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 46, S. 168. 1908.
- (6): Über die Immunisierung gegen Wutkrankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten. Bd. 58, S. 233. 1908.
- (7): Réponse au Dr. Remlinger à l'égard du différent pouvoir immunisant du sérum et du vaccin selon les animaux sur lesquels on les essaye. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 464. 1909.
- (8): Immunisierende Wirkung der normalen Hirnschubstanz verschiedener Tiere und die immunisierende, lyssicide und bactericide Wirkung des Cholesterins und des Lecithins. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 45, S. 67. 1908.
- (9): Immunisierende und lyssicide Wirkung des Cholesterins, Lecithins und verschiedener Lecithin enthaltender tierischer Teile. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 48, S. 357. 1909.
- (10): Wirkung der Antiwutimpfstoffe und Sera je nach der Tierspezies, aus welcher sie entstammen und welcher sie verabreicht werden. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 49, S. 452. 1909.
- (11): Über die besondere Virulenz des fixen Virus des antirabischen Institutes zu Sassari. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 49, S. 521. 1909.
- (12): Über die Verteilung des Lyssavirus im Nervensystem. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 50, S. 438. 1909.
- (13): Sur le traitement local de l'infection rabique par des substances lyssicides, la cautérisation, l'amputation et l'hyperémie à la Bier. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 52, S. 96. 1909.
- (14): Aufnahmefähigkeit der Muriden gegenüber der Tollwut durch Ingestion des Wutmateriale je nach den verschiedenen Monaten des Jahres. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 52, S. 239. 1909.
- (15): Sur l'action lyssicide de la papaine et du suc blanc de ficus carica. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 52, S. 265. 1909.
- (16): Comparaison entre le pouvoir lyssicide et immunisant du sérum antirabique de différents animaux et de différents Instituts. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. Bd. 52, S. 576. 1909.

- Fermi (17): Comparaison entre le pouvoir immunisant et lyssicide du sérum antirabique des chiens traités avec mon vaccin, avec le vaccin Pasteur, avec le virus de rue et avec la substance nerveuse normale. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 52, S. 583.* 1909.
- (18): Méthodes de vaccination et sérum-vaccination appliquées à l'homme à l'Institut antirabique de Sassari. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 53, S. 533.* 1910.
- (19): Wirkung der Fette auf das Tollwutvirus. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 61, S. 494.* 1912.
- (20): I metodi Fermi. Roma 1924.
- Ferran: Sur la vaccination antirabique de l'homme. *Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 2, S. 97.* 1888.
- Figureira: Le cobaye et le diagnostic biologique de la rage. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 584.* 1924.
- Forschbach: Zur Klinik der Lyssa und der Impflyssa. *Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 86, S. 149.* 1918.
- França (1): Sur le diagnostic de la rage par l'examen histologique des centres nerveux des animaux morts prématurément. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 52, S. 985.* 1900.
- (2): Du danger de l'emploi des moelles plus virulentes dans le traitement de la rage. *Zentralblatt f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 55, S. 154.* 1910.
- Frantzius: Einige Beobachtungen über die Wirkung der Röntgenschen Strahlen auf das Gift der Tollwut. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Bd. 21, S. 261.* 1897.
- Franzen: Experimentelle Studien über die Ätiologie einiger exanthematischer Infektionskrankheiten. Inaug.-Diss. Köln 1925.
- Friedberger: Hat die Methode der Komplementablenkung eine Bedeutung für die Diagnose der Lyssa? *Wien. klin. Wochenschr. 1907, S. 879.*
- Anaphylatoxinbildung aus invisiblem Virus (Lyssa). *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 57, S. 210\*.* 1913.
- Friedberger und v. Eisler: Über das Bindungsvermögen des Lyssavirus für rabicides Serum und die Natur der rabiciden Substanz. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 44, S. 695.* 1907.
- Friedberger u. Sachs: Über die Einwirkung von Arsenpräparaten auf den Verlauf der Lyssainfektion (Virus fixe) beim Kaninchen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 1, S. 161.* 1909.
- Fröhner und Zwick: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere. 1919.
- Frosch (1): Lyssa. *Handbuch der pathogenen Mikroorg. Kolle-Wassermann. 1. Aufl. Ergänzungsbd. 1.* 1907.
- (2): Bekämpfung der Tollwut. *Vierteiljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege Bd. 39, S. 9.* 1907.
- Frothingham: Rabies in the vicinity of Boston. *Journ. of the Boston soc. of med. sciences Bd. 3, S. 83.* 1898/99.
- Frothingham und Halliday: The effect of quinine on rabbits inoculated with rabies. *Journ. of med. research Bd. 30, S. 275.* 1914.
- Galli-Valerio: Recherches expérimentales sur la rage des rats avec observations sur la rage du surmulot, de la souris et du mulot. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 40, S. 197, 318.* 1906.
- Recherches expérimentales sur la rage des rats avec observations sur la rage du surmulot et du campagnol. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 42, S. 203, 297.* 1906.
- Galtier: Les injections du virus rabique dans le torrent circulatoire ne provoquent pas l'éclosion de la rage. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 93, S. 284.* 1881.
- Gargano: Sulla virulenza del pancreas e del succo pancreatico negli animali rabbiosi. *Riv. crit. di clin. med. 1904, Nr. 23; ref. Baumg. Jahresber. Bd. 20, S. 809.* 1904.
- De Gedroye: L'influence de la lympe des insectes sur le microbe de la rage. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 906.* 1924.
- Van Gehuchten und Nélis: Diagnostic histologique de la rage. *Presse méd. 1900, S. 113.*

- van Genderen, van den Hoven: Über eine Anzahl Paralyse, die im Verlauf der antirabischen Behandlung im Institut Pasteur zu Weltevreden vorkamen. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 105, S. 427. 1925.
- Gerlach: Einzeitige Carbolfuchsin-Methylenblaufärbung. Ihre Verwendbarkeit für diagnostische Zwecke, speziell für den Nachweis der Negrischen Körperchen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 91, S. 552. 1924.
- German: Provozierung der Malaria durch Impfung gegen Tollwut. *Vračebnoe delo* 1925, S. 735; ref. *Zentralbl. f. d. ges. Hyg.* Bd. 11, S. 513. 1925.
- Gibier: Recherches expérimentales sur la rage et son traitement. Thèse de Paris 1884. — Antirabic inoculations. Sensations experienced by inoculated persons. How immunity is attained. *Journ. of the americ. med. assoc.* Bd. 15, S. 383. 1890.
- Giese: Schutzimpfungsversuche gegen die Tollwut bei Hunden. *Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt* Bd. 75, S. 410. 1926.
- Giglioli: Bemerkungen zu der neuesten Mitteilung Noguchis: Über künstliche Züchtung des Lyssavirus. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 73, S. 350. 1914.
- Goldberg und Oczesalski: Ein Fall von Lyssa mit meningitischen Symptomen. *Wien. klin. Wochenschr.* 1913, S. 1981.
- Golgi: Über die pathologische Anatomie der Rabies experimentalis. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1894, S. 325.
- Gonsalvez, Botafogo (1): Lipovaccination antirabique. Conservation du virus rabique dans l'huile d'olive. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 90, S. 876. 1924.
- (2): Lipovaccination antirabique. Action de l'huile phéniquée sur le virus rabique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 94, S. 167. 1926.
- (3): Lipovaccine: Une nouvelle voie ouverte à l'immunisation antirabique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 93, S. 871. 1925.
- Goodpasture: A study of rabies with reference to a neural transmission of the virus in rabbits and the structure and significance of Negri bodies. *Americ. journ. of pathol.* Bd. 1, S. 547. 1925; ref. *Zentralbl. f. d. ges. Hyg.* Bd. 12, S. 881. 1926.
- Harris (1): Recherches sur les propriétés du virus rabique conservé à l'état sec. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 26, S. 732. 1912.
- (2): The properties of desiccated rabic virus and its use in antirabic inoculation. *Journ. of infect. dis.* Bd. 10, S. 369. 1912.
- (3): The production of antirabic immunity by intraspinal injections of virus. *Journ. of infect. dis.* Bd. 11, S. 397. 1912.
- (4): Further studies on the effects of desiccation on the virus of rabies, and the use of this material in immunization. *Journ. of infect. dis.* Bd. 13, S. 155. 1913.
- Harvey und Acton: An examination into the degree of efficacy of anti-rabic treatment. *Indian journ. of med. research* Bd. 10, S. 1020. 1923.
- Hata: The protection of dogs against rabies by Umeno's method of preventive inoculation. *Journ. of immunol.* Bd. 9, S. 89. 1924.
- Haupt und Rehaag: Durch Fledermäuse verbreitete seuchenhafte Tollwut unter Viehbeständen in Santa Catharina (Südbrasilien). *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* Bd. 22, S. 76. 1921.
- Heckenroth: Contribution à l'étude de la rage en Afrique occidentale française. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 32, S. 389. 1918.
- Heller: Die Schutzimpfung gegen Lyssa. Jena 1906.
- Heller und Bertarelli: Beitrag zur Frage der Bildung toxischer Substanzen durch Lyssavirus. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 36, S. 216. 1904.
- Heller und Rothermund: Wutschutzimpfung und Wutimmunität. *Handbuch d. pathog. Mikroorg. Kollé-Wassermann.* 2. Aufl. Bd. 8. 1913.
- Heller und Tomarkin: Ist die Methode der Komplementbindung beim Nachweis spezifischer Stoffe für Hundswut und Vaccine brauchbar? *Dtsch. med. Wochenschr.* 1907, S. 795.
- Helman: Etude sur les formes furieuse et paralytique de la rage chez le lapin. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 2, S. 274. 1888.

- Helman: Action du virus rabique introduit, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit dans les autres tissus. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 3, S. 15. 1889.
- (Helman) Semmer: Résumé des recherches de M. C. Helman sur la rage. Rédigé d'après les notes du défunt. Arch. des sciences biol. de St. Pétersbourg Bd. 2, S. 187. 1893.
- Hempt: Sur une méthode rapide de traitement antirabique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 39, S. 632. 1925.
- Herrmann (1): Die Ansteckungsfähigkeit des Blutes bei Lyssa humana. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 94, S. 201. 1925.
- (2): Virulenz des Speichels des lyssakranken Menschen und Einfluß anderer Krankheiten auf den Verlauf der Tollwut. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 95, S. 67. 1925.
- (3): Experimentelle und natürliche Lyssa recurrens. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 95, S. 69. 1925.
- (4): Die Virulenz der Cerebrospinalflüssigkeit beim wutkranken Menschen und die Vererbung der Wut. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 95, S. 429. 1925.
- (5): Über die Dauerhaftigkeit der Immunität gegen Tollwut. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 95, S. 433. 1925.
- (6): Inaktivierte antirabische Vaccine „58—60“. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 96, S. 131. 1925.
- Heydenreich: Wirkliche Wutkrankheit oder angeimpfte modifizierte Wut? Berlin. klin. Wochenschr. 1904, S. 1002.
- Heymann (1): Über die Verwendbarkeit der bunten Ratte zur Tollwutdiagnose. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 62, S. 401. 1909.
- (2): Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am Hygienischen Institut der Universität Breslau. Klin. Jahrb. Bd. 21, S. 39. 1909; Bd. 25, S. 523. 1911.
- Higier: Akute aufsteigende Landry'sche Paralyse im Verlaufe von Lyssa humana. Bemerkungen zur Frage der abortiven Hydrophobie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 12, S. 353. 1912.
- Högyes: Lyssa. Nothnagels Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie Bd. 5. 1900.
- Horowitz - Wlassowa: Über die Komplementablenkung bei der Tollwut. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 98, S. 216. 1926.
- Van den Hoven: siehe Van Genderen.
- Hübner: Über nervöse und psychische Störungen nach Wutschutzimpfungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 121.
- Imamura und Keisaburo: On the behaviour of rabies virus in vitro. Scient. reports from the govern. inst. for infect. dis. Tokyo Bd. 2, S. 357. 1923; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 10, S. 363. 1925.
- Imamura und Shinchoku: Über die Virulenz des fixen Virus der Lyssa für das Kaninchen und die Veränderung desselben durch verschiedene Einflüsse. Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokyo Bd. 29, S. 307. 1922; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 6, S. 463. 1924.
- Isabolinsky (1): Salvarsan bei Milzbrand und Wut. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 17, S. 353. 1913.
- (2): Über die Sterilität des Virus fixe. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 91, S. 396. 1924.
- Isabolinsky und Zeitlin: Über das intensive Verfahren der Schutzimpfung gegen Lyssa. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 45, S. 301. 1926.
- Jackson: Negri bodies in the salivary glands and other organs in rabies. Journ. of infect. dis. Bd. 29, S. 291. 1921.
- Joannovics: Zur Wirkung fermentativ gewonnener Spaltungsprodukte aus Geweben und Bakterien. Wien. klin. Wochenschr. 1920, S. 649.
- Jastremsky: Zur Frage über die Negrischen Körperchen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 67, S. 65. 1913.
- Jirnoff (vgl. Shirnoff): Zur Frage über die Wut. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 43, S. 697. 1909.

- Jochmann (1): Über atypische Lyssaerkrankungen und ihre Beziehungen zur Wutschutzimpfung. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Bd. 3, S. 257. 1913; Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 47/48, S. 267. 1913.
- (2): Lehrbuch der Infektionskrankheiten. Berlin 1914.
- Johne: Über Tollwutimpfungen zu diagnostischen Zwecken. Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed., N. F. Bd. 2, S. 349. 1898.
- Karlowski: Impfstoff gegen Lyssa. Medycyna doswiadczalna i spoleczna 1925, S. 139; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 11, S. 531. 1926.
- Keysser: Über die Bedeutung und Spezifität der Lentzschens Passagewutkörper. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 66, S. 262. 1910.
- Kirchner: Über die Bißverletzungen von Menschen durch tolle oder der Tollwut verdächtige Tiere in Preußen während der Jahre 1900 und 1901. Klin. Jahrb. Bd. 10, S. 177. 1903.
- Kitt: Diskussion zu Schnürer. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 78, S. 160. 1925.
- Knaack: Klinischer Beitrag zur Tollwutschutzimpfung und Bericht über einen Fall atypischer Lyssa. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 106, S. 36. 1926.
- Koewaloff (siehe auch Kozewaloff): Un cas rare de contagion de la rage chez l'homme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 1205. 1923.
- Koch, Jos. (1): Über abortive Tollwut. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 64, S. 258. 1909.
- (2): Zur Kenntnis atypischer Tollwutfälle. Mit Bemerkungen über den Mechanismus der Lyssainfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 67, S. 31. 1910.
- (3): Über die Entstehung der akuten Paraplegie nach Lyssainfektion. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 64, S. 199. 1912.
- (4): Diskussion zu Miessner. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 54, S. 76\*. 1912.
- (5): Lyssa. Handb. d. pathog. Mikroorg. Kolle-Wassermann. 2. Aufl. Bd. 8. 1913.
- Koch, Jos. und Risling: Studien zur Ätiologie der Tollwut. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 65, S. 85. 1910.
- Koenigsfeld: Beiträge zur Diagnose der Lyssa. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 70, S. 85. 1913.
- Kondo: On the anti-rabic vaccination in the dog. On the rabicidal property of anti-rabies serum. Journ. of the Japanese soc. of veter. science Bd. 1, S. 47, 279. 1922; ref. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. 1. Ref. Bd. 74, S. 248. 1923 u. Bd. 76, S. 153. 1924.
- Konrádi (1): Ist die Wut vererbbar? Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 38, S. 60. 1906.
- (2): Ist die Wut vererbbar? Ist das Blut Lyssakranker infektiösfähig? Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 47, S. 203. 1908.
- (3): Die Vererbung der Immunität gegen Lyssa. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 52, S. 497. 1909.
- (4): Wie lange widersteht das Wutvirus in der Erde, an der Luft und in der Kälte? Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 68, S. 483. 1913.
- (5): Die Vererbung der Wut. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 73, S. 287. 1914.
- (6): Hérité de la rage. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 30, S. 33. 1916.
- (7): Die Vererbung der Wut. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 79, S. 82. 1917.
- (8): Die Vererbung der Immunität gegen Lyssa. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 85, S. 359. 1921.
- (9): Die Virulenz der Cerebrospinalflüssigkeit bei der menschlichen Wut. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 88, S. 113. 1922.
- (10): Auffallend kurze Inkubationen bei menschlicher Wut. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 90, S. 162. 1923.
- Koppitz: Ist die Wut innerhalb des Inkubationsstadiums infektiösfähig? Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1906, S. 19.
- Koritschoner und Schweinburg: Klinische und experimentelle Beobachtungen über Lähmungen nach Wutschutzimpfung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 42, S. 217. 1925.



- Kostrzewski: Untersuchungen über die Blutserumeigenschaften bei den tollwutschutzgeimpften Menschen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 84, S. 107. 1920.
- Kowalewski: Zit. Nedrigailoff und Ostrjanin.
- Kozewaloff (siehe Kocevaloff) (1): Zur Frage über die Struktur der sog. „Passagewutkörperchen“ von Lentz. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 52, S. 6. 1909.
- (2): Über komplementbindende und rabicide Substanzen im Blute wutkranker Kaninchen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 54, S. 564. 1910.
- (3): Zur Virulenz des fixen Virus der Tollwut für den Menschen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 73, S. 54. 1914.
- (4): Zur Technik der Färbung der Negrischen Körperchen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 74, S. 654. 1914.
- Krajiček: Über die Notwendigkeit ergänzender Maßnahmen zur Eindämmung der sich mehrenden Tollwutfälle. Zvěrolék Obz 1925, S. 162; ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 82, S. 444. 1926.
- Kraiouchkine: Sur l'effet des injections sous-cutanées du virus fixe de la rage. Arch. d. sciences biol. de St. Pétersbourg Bd. 5, S. 263. 1897.
- (Krajuškin): Über Immunisierung gegen Wut mittels normaler Hirnsubstanz. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, S. 831.
- Krasnitski: Immunisation anti-rabique au moyen des injections intravasculaires du virus rabique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 16, S. 393. 1902.
- Kraus (1): Über Methoden der Schutzimpfung gegen Lyssa. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschung Kraus-Levaditi. Bd. 1. 1908/09. — Rabicides Serum. Ebenda Bd. 2.
- (2): Über die Ursachen der Schädigungen nach Schutzimpfung gegen Hundswut. Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 661.
- (3): Über eine ökonomische Methode der Schutzimpfung gegen Hundswut. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 41, S. 92. 1924.
- Kraus und Barbará: Zur Frage der Züchtung des Lyssavirus nach H. Noguchi. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 1507.
- Kraus, v. Eisler und Fukuhara: Über Adsorption des filtrierbaren Virus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 1, S. 307. 1909.
- Kraus und Fukuhara: Über corneale Infektion mit Lyssavirus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 2, S. 204. 1909.
- (5b): Über das Lyssavirus „Fermi“, über Schutzimpfungsversuche mit normaler Nervensubstanz und über Wirkungen des rabiciden Serums. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 3, S. 352. 1909.
- Kraus, Gerlach und Schweinburg: Lyssa bei Mensch und Tier. Berlin und Wien 1926.
- Kraus und Holobut: Über die Wirkung des intraokulär injizierten rabiciden Serums. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 3, S. 130. 1909.
- Kraus, Keller und Clairmont: Über das Verhalten des Lyssavirus im Zentralnervensystem empfänglicher, natürlich immuner und immunisierter Tiere. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 41, S. 486. 1902.
- Kraus und Kreissl: Über den Nachweis von Schutzstoffen gegen Hundswut beim Menschen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 32, S. 810. 1902.
- Kraus und Maresch: Über die Bildung von Immunsustanzen gegen das Lyssavirus bei natürlich empfänglichen und unempfindlichen Tieren. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 41, S. 527. 1902.
- Kraus und Michalka: Die Diagnose des Lyssavirus mittels Komplementablenkung mit Koktoimmunogen und Glycerinextrakt. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 47, S. 504. 1926.
- Kraus und Takaki: Der Nachweis der neurotrophen Virusarten mittels Komplementablenkung mit Coctoantigen. Wien. klin. Wochenschr. 1926, S. 624.
- v. Krogh, Mentz: Eine neue Methode zur Chromatinfärbung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 58, S. 95. 1911.

- Krumwiede und Mann: The effect of quinine on rabies. Journ. of infect. dis. Bd. 16, S. 24. 1915.
- Kühne: Über den Bakteriengehalt des Rückenmarks der Wutkaninchen und seine mögliche Bedeutung für die während der Schutzimpfung auftretenden Impfschädigungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 91, S. 372. 1921.
- Lapponi: Inoculazione endorachidea del virus da strada nella diagnosi biologica della rabbia. Ann. d'ig. Bd. 34, S. 492. 1924.
- Laveran: D'une forme atténuée de la rage observée pendant le cours du traitement par les inoculations préventives. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1891; zit. Koch (5).
- Lebell und Vesesco: Guérison d'un cas de rage chez l'homme. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 9, S. 892. 1895.
- Leclainche und Morel: L'inoculation intracérébrale du virus rabique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 13, S. 513. 1899.
- Legroux: Succédané du liquide d'ascite pour quelques cultures bactériennes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 466. 1920.
- Leichtentritt: Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am Hygienischen Institut der Universität Breslau. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Bd. 10, S. 331. 1920.
- Lentz (1): Ein Beitrag zur Färbung der Negrischen Körperchen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 44, S. 374. 1907.
- (2): Über spezifische Veränderungen an den Ganglienzellen wut- und staupekranker Tiere. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 62, S. 63. 1909.
- Lesieur: Neutralisation du virus rabique par la bile ou les sels biliaires. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58 (2), S. 694. 1906.
- Levaditi: Virus rabique et cellules cultivées in vitro. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 159, S. 284. 1914.
- Levaditi und Nicolau: Filtration des ultravirus neurotropes à travers les membranes en collodion. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 176, S. 717. 1922
- Levaditi, Nicolau und Schoen: La microsporidiose du lapin; ses relations avec la rage. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 178, S. 256. 1924.
- La nature microsporidienne du virus rabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 398. 1924.
- La nature du virus rabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 994. 1924.
- La nature du virus rabique fixe. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, S. 56. 1924.
- Antagonisme entre le virus rabique et le virus des rues; mécanisme de la mutation du virus des rues en virus fixe. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, S. 423. 1924.
- v. Löte: Beiträge zur Kenntnis der experimentellen Lyssa der Vögel. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 35, S. 741. 1904.
- Über ein Symptom der experimentellen Lyssa (das sog. prämonitorische Fieber). Zentralblatt f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 39, S. 32. 1905.
- Ist das Wutvirus auf Frösche übertragbar? Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 42, S. 25. 1906.
- Löwenhardt: Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am Hygienischen Institut der Universität Breslau. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Bd. 10, S. 313. 1920.
- London: Das Radium in der Biologie und Medizin. Leipzig 1911.
- Lubinski (1): Berichte über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am Hygienischen Institut der Universität Breslau. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Bd. 10, S. 313. 1920; Bd. 14, S. 295. 1921.
- (2): Die Sterilität des zur Pasteurschen Schutzimpfung verwendeten Kaninchenrückmarkes. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 88, S. 43. 1922.
- (3): Zur Frage der atypischen Lyssa humana. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 85, S. 252. 1920.
- Luzzani: Zur Diagnose der Tollwut. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 49, S. 305. 1905.

- Mac Neal: The life-history of *Trypanosoma lewisi* and *Trypanosoma brucei*. Journ. of infect. dis. Bd. 1, S. 517. 1904.
- Manouélian (1): Contribution à l'histologie pathologique de la rage à virus fixe. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58, S. 374. 1906.
- (2): Etude des corpuscules de Négri et des formations spéciales à la rage à virus fixe. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 26, S. 973. 1912.
- (3): Recherches histologiques sur les glandes salivaires dans la rage. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 28, S. 233. 1914.
- Manouélian und Viala (1): Un cas de rage chez une lionne. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 36, S. 830. 1922.
- (2): „Encephalitozoon rabiei“ parasite de la rage. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 38, S. 258. 1924.
- Marie (1): Filtrats de substance cérébrale et vaccination antirabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 1290. 1902.
- (2): De quelques propriétés du sérum antirabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 1030. 1904.
- (3): La virulence du sang chez les animaux rabiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57 (1), S. 544. 1905.
- (4): Produit toxique extrait de la substance cérébrale. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 141, S. 394. 1905.
- (5): Recherches sur le sérum antirabique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 19, S. 1. 1905.
- (6): Faits concernant la suppression de la résistance chez les animaux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57 (1), S. 156. 1907.
- (7): Action de quelques substances sur le virus fixe. Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. Bd. 59 (2), S. 430. 1907.
- (8): Recherches sur le sérum antirabique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 22, S. 271. 1908.
- (9): L'étude expérimentale de la rage. Paris 1908.
- (10): Propriétés biologiques de substances albuminoïdes extraites du cerveau. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 26, S. 441. 1912.
- (11): Wutschutzimpfung und Tollwutserum. Handb. d. Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Kraus-Levaditi. Erg.-Bd. 1. 1911.
- (12): Virus rabique et *Bacillus subtilis*. Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. Bd. 52, S. 561. 1925.
- Marras (1): Supériorité du vaccin Fermi sur le vaccin Pasteur. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 62, S. 612. 1912.
- (2): Salvarsan gegen experimentelle Tollwut. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 70, S. 190. 1913.
- Marx, K. F. H.: Über das Vorkommen und die Beurteilung der Hundswut in alter Zeit. Abh. d. Kgl. Ges. d. Wissensch. zu Göttingen Bd. 7, S. 45. 1872.
- Marx (1a): Beiträge zur Lyssaimmunität. Dtsch. med. Wochenschr. 1899, S. 671.
- (1b): Zur Theorie der Pasteurschen Schutzimpfung gegen Tollwut. Dtsch. med. Wochenschrift 1900, S. 461.
- (2): Lyssaimmunität. Handb. d. pathog. Mikroorg. Kolle-Wassermann. 1. Aufl. Bd. IV, 2. 1904.
- Di Mattei: Studien über die Wutkrankheit. Die experimentelle Wut beim Wolfe. Arch. f. Hyg. Bd. 33, S. 266. 1898.
- Mazzei: Sulla resistenza del virus rabico alla putrefazione. Rif. med. 1906; zit. Babes (5).
- Meyer, Selma: Experimentelle Studien über die Ätiologie des Scharlachs. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 29, S. 524. 1925.
- Michin: Zur Diagnose der Lyssainfektion durch den Nachweis von Zucker im Urin und Hämorrhagien in der Magenschleimhaut. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1914, S. 622.
- Miessner (1): Über Tollwutschutzimpfung bei Tieren. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 54, S. 73\*. 1912.
- (2): Immunisierungsversuche bei Tollwut. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1913, S. 249, 269.
- Miessner und Baars: Immunisierungsversuche gegen Tollwut an Hunden. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 97, S. 55\*. 1926.
- Miessner, Kliem und Kapfberger: Immunisierungsversuche gegen Tollwut. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 39, S. 169. 1913.

- Moon: The effect of quinine on rabies in dogs. Journ. of infect. dis. Bd. 13, S. 165. 1913.  
 — The organism of rabies and experiments on its artificial cultivation. Journ. of infect. dis. Bd. 13, S. 232. 1913.  
 — Further observations on the effect of quinine in rabies. Journ. of infect. dis. Bd. 16, S. 58. 1915.
- Morison: Intravenous administration of antirabic vaccine. Indian journ. of med. research Bd. 12, S. 333. 1924; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 10, S. 367. 1925.
- Moses: Über den Nachweis von Antigen und Antikörper durch Komplementablenkung. Mem. do inst. Oswaldo Cruz I, fasc. II, S. 109. 1909; ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 47, S. 504. 1910.
- Münzberg: Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am Hygienischen Institut der Universität Breslau. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Bd. 10, S. 377, 399. 1920.
- Murri: Traitement d'un cas de rage confirmée. Bull. méd. 1892; zit. Pelser.  
 — Sulla guaribilità della rabbia paralitica. Policlinico 1894, S. 357; zit. Pelser.
- Murillo: Experimentaluntersuchung über Antiwutserum. Bol. del Inst. de ig. de Alfonso XIII. 1911, Nr. 25, S. 1; ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 51, S. 409. 1912.
- Nagy: Zit. Casper.
- Nassy und Winkel: Konservierung von Virus fixe. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 22, S. 438. 1918.
- Nedrigailoff und Ostrjanin: Zur Frage über die Gründe der Paralyse bei der Pasteurschen Vaccination. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 39, S. 731. 1906.
- Nedrigailoff und Sawtschenko: Über die Anwendung der Komplementbindungsmethode für die Diagnose der Tollwut. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 8, S. 353. 1911.
- Negri: Beitrag zum Studium der Ätiologie der Tollwut. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 43, S. 507. 1903.  
 — Über die Morphologie und den Entwicklungszyklus des Parasiten der Tollwut (Neurorhynchus hydrophobiae Calkins). Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 63, S. 421. 1909.
- Negri - Luzzani: Le diagnostic de la rage par la démonstration du parasite spécifique. Résultats de dix ans d'expériences. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 27, S. 907, 1040. 1913.
- Neumann und Mironescu: Contribution à l'étude du filtrat du virus rabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 74, S. 712. 1913.
- Neversmann - Beyer: Viehseuchengesetze. Berlin 1912.
- Newsom: Rabies in seventy head of cattle. Journ. of the Americ. vet.-med. assoc. Bd. 65, S. 492. 1924; ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. 1, Ref. Bd. 79, S. 6. 1925.
- Nicolas: Journ. de méd. vet. et de zootechnie 1906, 30. juin; zit. Babes (5), S. 327.  
 — Apparition de la virulence dans la salive mixte des animaux rabiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58 (1), S. 625. 1906.
- Nicolle: De l'emploi du cobaye comme animal réactif pour le diagnostic expérimental de la rage des rues. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 80, S. 788. 1917.
- Nicolle und Burnet: Sur la restauration du virus fixe. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, S. 366. 1924.
- Nicolle und Chaltiel: Quelques faits et quelques expériences concernant la rage. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 18, S. 644. 1904.
- Nikitin: Über den Einfluß der Schutzimpfung gegen Lyssa auf den Verlauf der Anfälle bei Epilepsie. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1549.
- Nikolajewa: Antiwutimpfung mittels Carbolvaccine nach der Methode von Prof. Fermi. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 95, S. 423. 1925.
- Nitsch (1): Bemerkungen über die Pasteursche Methode der Schutzimpfung bei Tollwut. Wien. klin. Wochenschr. 1904, S. 959.  
 — (2): Expériences sur la rage de laboratoire. Anz. d. Akad. d. Wiss. in Krakau, math.-naturwiss. Kl. 1904, S. 309, 668; 1905, S. 359; 1906, S. 359, 642.
- Nocard und Leclainche: Les maladies microbiennes des animaux. Paris 1903.

- Nocard, Roux und Bardach: Der Übergang des Wutvirus in die Milch. Rec. de méd. vet. 1887; ref. Baumg. Jahresber. Bd. 4, S. 99. 1888.
- Noguchi: Contribution to the cultivation of the parasite of rabies. Journ. of exp. med. Bd. 18, S. 314. 1913.
- Züchtung der Erreger der Tollwut. Berlin. klin. Wochenschr. 1913, S. 1931.
- Etudes culturales sur le virus de la rage. Presse méd. 1913, S. 74.
- On some of the recent advances in the field of microbiology; with demonstrations of the pure cultures of various spirochaetes, of the viruses of rabies and poliomyelitis, and of treponema pallidum in the brains of general paralytics. Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 7, S. 3. 1914.
- Novi: Effetti del radio sulla rabbia e sul virus rabico. Atti d. accad. d. scienze di Bologna 1905; Bull. de l'inst. Pasteur 1906, Nr. 5; ref. Baumg. Jahresber. Bd. 22, S. 667. 1906.
- La cura del Pasteur nell' Istituto antirabico di Bologna dal 1. I. 1894 al 30. VI. 1897. Boll. d. scienze med., Bologna 1897; zit. Pelsler.
- Novi und Poppi: Erste Heilung von einem Lyssafall beim Menschen. Boll. d. scienze med., Bologna 1892; ref. Baumg. Jahresber. Bd. 8, S. 106. 1892.
- Nyland: Jaarsverslaag van het Institut Pasteur over 1905ff. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 46, S. 94. 1906; zit. Pelsler.
- Offenberg: Geheilte Hundswut beim Menschen. Bonn 1879, zit. nach Pelsler.
- Ohashi: On the changes in the blood and the distribution of the virus in rabid animals. Journ. japan. soc. of vet. science Bd. 2, S. 203. 1923; ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 76, S. 150. 1924.
- Ohira: Beiträge zur Kenntnis der Lyssa. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 84, S. 528. 1920.
- Oshida: Über die prophylaktische Impfung von Lyssa mittels des in der Hitze bereiteten Giftes. Mitt. d. med. Ges. zu Tokyo XVI, Nr. 80, S. 9. 1902; ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 34, S. 146. 1904.
- Ostermann: Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am Hygienischen Institut der Universität Breslau. Klin. Jahrb. Bd. 18, S. 151. 1908.
- v. Ostertag: Zur Bekämpfung der Tollwut. Maßnahmen in Württemberg. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1925, S. 417.
- Pace (1): Sur l'existence du virus rabique dans le siège de la morsure d'un enfant mort de rage. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 17, S. 293. 1903.
- (2): È possibile l'assorbimento di virus rabico nell' uomo per via della mucosa nasale? Giorn. internaz. d. scienze med. Bd. 25, S. 1105. 1903.
- (3): Sui fenomeni locali prodromici della rabbia. Atti d. Congresso di med. interna Padova 1903; ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 37, S. 246. 1906.
- Palmirski und Karłowski: Resultate der antirabietischen Pasteurschen Impfungen im Jahre 1898; ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 31, S. 126. 1902.
- Paltauf: Zur Pathologie der Wutkrankheit beim Menschen. Wien. klin. Wochenschr. 1909, S. 1023.
- Pampoukis: Quelques observations sur la rage. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 14, S. 111. 1900.
- Panisset und Dischamps: Inoculation du virus rabique dans le corrent circulatoire du cobaye. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 983. 1920.
- Panisset und Verge: La durée de la période d'observation des animaux „mordeurs“. Rev. gén. de méd. vet. Bd. 34, S. 173. 1925; ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 80, S. 247. 1925.
- Papamarku: Wutschutzimpfung und Paraplegien. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 86, S. 85. 1918.
- Pasteur: Intern. med. Kongr. Kopenhagen 1884.
- Sur la rage. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 98, S. 1229. 1884.
- Méthode pour prévenir la rage après morsure. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 101, S. 765. 1885.
- Résultats de l'application de la méthode pour prévenir la rage après morsure. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 102, S. 459, 885. 1886.

- Pasteur: Nouvelle communication sur la rage. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 103, S. 777. 1886.
- Lettre à M. Duclaux. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 1, S. 1. 1887.
- , Annales de l'Institut. Bd. 1ff. Statistische Übersichten über die Ergebnisse der Wutschutzimpfung. 1887 ff.
- Pasteur, Chamberland und Roux: Nouvelle communication sur la rage. Cpt. rend. hebdom. des séances de la l'acad. des sciences Bd. 98, S. 457. 1884.
- Patzewitsch und Mirolubowa: Zur Frage über die biologischen Eigenschaften des Virus fixe. Veterinaroje obosrenia 1914; Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 62, S. 74. 1914.
- Pelser: Zur Klinik, Kasuistik und Pathogenese der nervösen Störungen im Gefolge der Wutschutzimpfung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Ref. u. Erg. Bd. 22, S. 1, 121. 1920.
- Pereira da Silva: Apparition précoce de substances rabicides dans le sang des individus traités par le virus rabique fixe étherisé. Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. Bd. 95, S. 323. 1926.
- : Persistence des substances rabicides dans le sang des individus traités par le virus rabique étherisé. Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. Bd. 95, S. 326. 1926.
- Pfeiffer, A.: Myelitis und Tollwutschutzimpfung. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. Bd. 6, S. 87. 1917.
- Pfeil: Beiträge zur klinischen Diagnostik der Tollwut. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. 29, S. 252. 1919.
- Pfeiler: Neue Immunisierungsversuche bei Tollwut. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1913, S. 249, 269.
- Pfeiler und Kapfberger: Über die künstliche Übertragung der Tollwut mit besonderer Berücksichtigung der Infektion der vorderen Augenkammer. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 69, S. 260. 1913.
- Versuche zur Immunisierung von Hunden gegen Tollwut. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 13, S. 307. 1913.
- Pfeiler und Klump: Versuche zur Züchtung des Tollwuterregers. Berl. tierärztl. Wochenschrift 1915, S. 193, 205.
- Pfeilschmidt: Zur Kenntnis der Erkrankungen des Nervensystems bei Wutschutzimpfungen. Neurol. Zentralbl. Bd. 27, S. 1066. 1908.
- Phillips: Prophylactic treatment for rabies by means of standardized glycerinated virus. Journ. of immunol. Bd. 7, S. 909. 1922.
- Phisalix (1): Action du virus rabique sur les batraciens. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 159, S. 276. 1914.
- (2): Immunité naturelle de l'anguille vis-à-vis du virus rabique et action rabicide de son sérum. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 182, S. 182. 1926; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 13, S. 233. 1926.
- (3): Pouvoir rabicide du sang de l'hérisson. Presse méd. 1926, S. 199; ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 83, S. 296. 1926.
- (4): Pouvoir rabicide du sang du hérisson et pouvoir vaccinant contre l'inoculation intracérébrale du virus rabique du mélange neutre virus-sérum inoculé dans l'encéphale. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 182, S. 288. 1926; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 12, S. 884. 1926.
- (5): Vaccination contre la rage expérimentale par la sécrétion cutanée muqueuse des batraciens, puis par le venin de la vipère aspic. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 159, S. 111. 1914; ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 67, S. 109. 1919.
- Pinzani (1): Über das Vorkommen der Lentzschens Passagewutkörperchen und ihre Spezifität. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 51, S. 522. 1909.
- (2): Diagnosi microscopica della rabbia. Policlinico, sez. prat. Bd. 32, S. 1748. 1925; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 12, S. 882. 1926.
- Pirone: Sur les altérations de l'hypophyse et de la surrénale dans la rage. Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. Bd. 24, S. 93. 1912.

- Plantureux: Influence de la dessiccation, de la température et de la glycérine sur un virus rabique fixe du 1500<sup>e</sup> passage. Conservation des moelles rabiques en sérum formolé. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 92, S. 253. 1925.
- Contribution à l'étude du traitement préventif de la rage chez les animaux. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 40, S. 141. 1926.
- Conservation des moelles rabiques en sérum formolé glycérimé et en sérum phéniqué. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 92, S. 1292. 1925.
- Accidents paralytiques observés sur des animaux à la suite du traitement antirabique. Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. Bd. 95, S. 361. 1926.
- Podwysotszky: Veränderungen der Glandula submaxillaris bei Lyssa. Arch. des sciences biol. de St. Pétersbourg Bd. 13, S. 346. 1908; ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 42, S. 458. 1909.
- Pokschischewsky: Über Methoden der Schutzimpfung gegen Tollwut. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 76, S. 453. 1914.
- Poleff: Probleme der Lyssabekämpfung in Rußland. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 1422.
- Poor: The late cauterization by means of nitric acid of wounds infected with rabies virus. Collected studies from the research laboratory, Department of health, City of New York Bd. 6, S. 25. 1911; ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 55, S. 492. 1912.
- Poor und Friedmann: Experiments on the production of antirabic Serum. Ebenda Bd. 2, S. 60. 1908; zit. Babes (5), S. 501.
- Poor und Steinhardt: Two methods for obtaining a virus of rabies, freed from the cells of the host and from contaminating organisms, and the application of these methods to other filterable viruses or glycerin-extracts. Journ. of infect. dis. Bd. 12, S. 202. 1913.
- Poppi: Sul modo di comportarsi del virus rabico nelle inoculazione multiple sperimentali e nell'assorbimento pei linfatici. Boll. d. scienze med., Bologna 1890, S. 789; zit. Casper.
- Prausnitz, C.: Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am Hygienischen Institut der Universität Breslau. Klin. Jahrb. Bd. 26, S. 457. 1912; Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. 1915, S. 1920.
- Pribram und Pulay: Cytotoxische und cytolytische Eigenschaften des Blutserums nach Injektion von Gehirnssubstanz. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 18, S. 131. 1916.
- Proescher (1): New York med. journ. Bd. 90, S. 688. 1909.
- (2): Zur Ätiologie der Tollwut. Berlin. klin. Wochenschr. 1913, S. 633.
- Puntoni (1): L'azione del acido fenico sul virus rabico fisso e la preparazione dei vaccini anti-rabici fenicati. Ann. d'ig. Bd. 29, S. 730. 1919.
- (2): Virus rabico fisso af esclusiva virulenza cerebrale. Ann. d'ig. Bd. 32, S. 253. 1922.
- (3): La pluralità biologica del virus rabico da strada. Ann. d'ig. Bd. 33, S. 1. 1923.
- (4): L'autovaccinazione rabica. Ann. d'ig. Bd. 33, S. 248. 1923.
- (5): Effetti della glicerina e del freddo sulla sopravvivenza e sul periodo di incubazione del virus rabico. Ann. d'ig. Bd. 34, S. 716. 1924.
- Puscariu: Sur l'agent pathogène de la rage. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 128, S. 691, 1043. 1898.
- Puscariu und Lebell: Bericht über die im antirabischen Institut zu Jassy vom 1. VIII. 1891 bis 31. XII. 1913 gegen Lyssa angewandte Präventivbehandlung. Hyg. Rundschau Bd. 24, S. 1149. 1914.
- Quast: Ein Beitrag zur Frage des Verbleibes des durch die Wutschutzimpfung dem menschlichen Körper einverleibten Virus fixe. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 97, S. 53. 1925.
- Quast und Licht: Ein Beitrag zur Frage des Entstehens der postvaccinalen Lähmungen bei Lyssa. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 98, S. 211. 1926.
- Rabieux: Contributions à l'étude de la rage. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 91. 1903.
- Rahmet: Hydrophobia and carriers. Med. journ. a. record Bd. 120, S. 591. 1924; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 11, S. 209. 1926.

- Ramony Cajal e Dalmacco Garcia: Las lesiones del reticulode las cellulas nervosas en la rabia. Trabajos del laborat. de investig. biol. de la univ. de Madrid Bd. 3, S. 213. 1904; Bull. de l'inst. Pasteur Bd. 3, S. 298. 1905.
- Rehns: Sur quelques effets du radium. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57 (1), S. 491. 1905.
- Reichel: The control of rabies. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 64, S. 616. 1924; ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Ref. Bd. 77, S. 445. 1924.
- Reichel und Schneider: Rabies vaccine canine. Single dose treatment. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 63, S. 83. 1923; ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 76, S. 153. 1924.
- Reichsgesundheitsbl. Bd. 21, S. 505. 1926.
- Remlinger (1): Le passage du virus rabique à travers les filtres. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 17, S. 834. 1903; Bd. 18, S. 150. 1904.
- (2): Les travaux récents sur la rage. Bull. de l'inst. Pasteur 1904, S. 794.
- (3): Action de la centrifugation sur le virus rabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57 (1), S. 27. 1905.
- (4): À quel moment le bulbe des lapins rabiques de passage devient-il virulent? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57 (1), S. 815. 1905.
- (5): À quel moment le cerveau des hommes et des animaux, mordus par un chien enragé, devient-il virulent? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57 (1), S. 973. 1905.
- (6): Un cas de rage consécutif à une morsure de souris. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57 (2), S. 71. 1905.
- (7): Absorption du virus rabique par la peau fraîchement rasée. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57 (2), S. 198. 1905.
- (8): Sur la destruction du virus rabique dans la cavité péritonéale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57 (2), S. 689. 1905.
- (9): Contribution à l'étude des mélanges de sérum antirabique et de virus fixe. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57 (2), S. 637. 1905.
- (10): Sur l'adaptation du virus rabique à l'organisme du lapin. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 7, S. 295. 1905.
- (11): Le virus rabique et la vaccine antirabique se propagent-ils par la voie lymphatique? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58 (1), S. 573. 1906.
- (12): Persistance du virus rabique dans la salive du chien guéri de la rage. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 59 (1), S. 800. 1907.
- (13): Contribution à l'étude du sérum antirabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 59 (1), S. 961. 1907.
- (14): Transmission de la rage à la souris par ingestion. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 60 (2), S. 385. 1908.
- (15): La rage chez les tout jeunes chiens. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 60 (2), S. 508. 1908.
- (16): Vaccination antirabique par voie intrapéritonéale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 60 (1), S. 158. 1908.
- (17): Contribution à l'étude de la transmission héréditaire de l'immunité antirabique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 23, S. 430. 1909.
- (18): La substance nerveuse normale peut-elle immuniser contre la rage? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 61 (1), S. 294. 1909.
- (19): L'inoculation sous-cutanée de substance nerveuse normale peut-elle conférer au sérum des propriétés antirabiques? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 61 (1), S. 374, 1909.
- (20): Contribution à l'étude de la latence du virus rabique dans les centres nerveux. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 24, S. 798. 1910.
- (21): Le traitement de la rage chez les animaux. Rev. gén. de méd. vét. Bd. 16, S. 489. 1910; ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 49, S. 185. 1911.



- Remlinger (22): Contribution à l'étude de la rage du cobaye. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 31, S. 537. 1917.
- (23): Action de l'éther sur le virus rabique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 166, S. 750. 1918.
- (24): La diffusibilité du virus rabique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 33, S. 28. 1919.
- (25): Contribution à l'étude de l'hérédité de la rage. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 33, S. 375. 1919.
- (26): Un cas de guérison spontanée de la rage à virus fixe chez le lapin. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 33, S. 735. 1919.
- (27): Immunisation du lapin contre l'inoculation sous-duremérienne de virus rabique fixe au moyen de cerveaux traités par l'éther. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 82, S. 52. 1919.
- (28): Contribution à l'étude de l'immunité héréditaire contre la rage. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 82, S. 142. 1919.
- (29): Accidents paralytiques d'origine médullaire provoqués chez le lapin par l'inoculation de substance nerveuse homologue. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 171. 1919.
- (30): La durée du traitement antirabique peut-elle être écourtée? Un procédé rapide. Arch. de l'inst. Pasteur de l'Afrique du Nord Bd. 1, S. 40. 1920; ref. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 73, S. 157. 1922.
- (30a): Vaccination du lapin contre l'inoculation sous-duremérienne du virus fixe. Arch. de l'inst. Pasteur de l'Afrique du Nord Bd. 1, S. 185. 1921; ref. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 73, S. 157. 1922.
- (31): Sur des accidents observés en série chez les lapins de passage (Destruction probable du virus fixe par un microbe adventice). Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 37, S. 852. 1923.
- (32): Contribution à l'étude de l'action de la dessiccation sur le virus rabique; différence entre le virus fixe et le virus de rue. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 1082. 1923.
- (33): Différence d'action de la glycérine à l'égard du virus rabique de rue et du virus fixe. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 1132. 1923.
- (34): Contribution à l'étude de l'action de la glycérine sur le virus rabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 70. 1924.
- (35): Sur un virus renforcé recueilli au Maroc. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 17, S. 538. 1924.
- (36): Une nouvelle méthode de traitement antirabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 272. 1924.
- (37): L'huile d'olive peut-elle remplacer la glycérine pour la conservation du virus rabique? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, S. 59. 1924.
- (38): Conservation du virus rabique dans l'huile camphrée. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, S. 350. 1924.
- (39): À quelle température faut-il dessécher et conserver les moelles rabiques? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 93, S. 19. 1925.
- (40): Un procédé simple de diagnostic expérimental de la rage. Recueil de méd. vétérinaire Bd. 102, S. 80. 1926; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 13, S. 229. 1926.
- Remlinger und Bailly: Le sérum formolé ne peut pas remplacer la glycérine pour la conservation du virus rabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 92, S. 1196. 1925.
- Remlinger und Rifat Bey: Le virus rabique traverse la bougie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 730, 974. 1903.
- Rendu: Paralyse ascendante aiguë survenue au cours du traitement antirabique. Bull. et mém. de l'acad. de méd. Bd. 37, S. 710. 1897.
- Repetto (1): Sur l'influence de l'immunisation des muridés contre la rage par la voie digestive. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 64, S. 716. 1908.
- (2): Über die Übertragung der Tollwut durch die Nasenschleimhaut. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 48, S. 595. 1909.
- (3): Vergleichende Untersuchungen zwischen dem gegen Lyssa immunisierenden Vermögen der normalen Nervensubstanz und des Pasteurschen Vaccins bei Muriden. Zentralblatt f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 51, S. 581. 1909.

- Repetto: (4): Antiwutimpfung, vorgenommen an einigen Hunden mittels einer Mischung von Fermischem Vaccin und Antiwutserum vom Pferde. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 52, S. 264. 1909.
- Rochaix: L'atténuation du virus fixe par la glycérine et le moyen pratique de l'éviter. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 1309. 1923.
- Rochaix und Durand: La réaction d'Abderhalden au cours d'une paralysie consécutive au traitement antirabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 79, S. 809. 1916.
- Rochaix und Papacostas: Sur l'imperméabilité du tube digestif au virus rabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 1043. 1923.
- Sur l'imperméabilité de la paroi intestinale pour le virus rabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 1308. 1923.
- Rodet: A propos de l'action de la glycérine sur le virus rabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 1239. 1924.
- Rodet und Galavielle: Essais de sérothérapie antirabique. Semaine méd. 1901, Nr. 1 u. 4.
- Influence du séjour prolongé dans la glycérine du virus rabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 1147. 1901.
- Roux: Note sur un nouvel moyen de conserver les moelles rabiques avec leur virulence. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 1, S. 87. 1887.
- Note de laboratoire sur la présence du virus rabique dans les nerfs. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 2, S. 18. 1888; Bd. 3, S. 69. 1889.
- Roux und Nocard: À quel moment le virus rabique apparait-il dans la bave des animaux enragés? Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 4, S. 163. 1890.
- Salomon: Experimentelle Untersuchungen über Rabies. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 28, S. 70. 1900.
- Sanfelice: Die Negrischen Körperchen bei einigen Winterschlaf haltenden Tieren und ihre Beziehungen zu den Negrischen Körperchen bei Tieren ohne Winterschlaf. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 79, S. 452. 1915.
- Sangiorgi: La filtrabilità del virus della pseudorabbia. Patologica 1914, Nr. 131; ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 62, S. 553. 1914.
- Sawatejeff: Das Blutbild bei Lyssa humana. Ergebn. a. d. Inst. f. Infektionskrankh. Elias Metschnikoff d. Moskauer Gesundheitsamtes 1924, S. 77; ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 78, S. 124. 1924.
- Schaffer: Nouvelle contribution à la pathologie et à l'histo-pathologie de la rage humaine. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 3, S. 644. 1889.
- Schern: Immunisierungsversuche gegen Tollwut. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1926, S. 1.
- Schiemann: Über die Zuverlässigkeit des diagnostischen Tierversuchs bei Lyssainfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 72, S. 413. 1912.
- Schiffmann: Zur Kenntnis der Negrischen Tollwutkörperchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 52, S. 199. 1906.
- Schmiedhoffer: Beitrag zur Pathologie der infektiösen Bulbärparalyse. Zeitschr. f. Infektionskrankh., Parasitenk. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 8, S. 383. 1910.
- Schnürer (1): Zur präinfektionellen Immunisierung der Hunde gegen Lyssa. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 51, S. 46. 1905.
- (2): Diskussionsbemerkung zum Vortrag von Miessner. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 54, S. 77\*. 1912.
- (3): Die Bekämpfung der Wut bei Hunden. Wien. klin. Wochenschr. 1923, S. 495.
- (4): Zur Frage der prophylaktischen Impfung der Hunde gegen Lyssa. Wien. klin. Wochenschr. 1925, S. 1133.
- (5): Wutschutzimpfung bei Hunden. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Bd. 78, S. 160. 1925.
- Schoening: Studies on the single-injection method of vaccination as a prophylactic against rabies in dogs. Journ. of agric. research 1925, S. 431; ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. 1, Ref. Bd. 81, S. 106. 1925.
- Schüder: Der Negrische Erreger der Tollwut. Dtsch. med. Wochenschr. 1903, S. 700.
- Straßenvirus und Virus fixe. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 42, S. 362. 1903.
- Die Tollwut und ihre Bekämpfung. Hamburg 1903.

- Schükri und Spatz: Über die anatomischen Veränderungen bei der menschlichen Lyssa und ihre Beziehungen zu denen der Encephalitis epidemica. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 97, S. 627. 1925.
- Schweinburg: Die in den Jahren 1913—1919 in Wien vorgekommenen Todesfälle an Wut; ein Beitrag zu den Erfolgen der Pasteurschen Schutzimpfung. Wien. klin. Wochenschr. 1922, S. 634.
- Klinische und experimentelle Beobachtungen über Lähmungen nach Wutschutzimpfungen. Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 797.
- Bericht über die Tätigkeit der Schutzimpfungsanstalt gegen Wut in den ersten 25 Jahren ihres Bestandes nebst Bemerkungen über Methodik und Erfolge der Schutzimpfung. Seuchenbekämpfung Bd. 1, S. 135. 1924.
- Über das Virus Koritschoner. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 42, S. 552. 1925.
- Semple: On the preparation and use of antirabic serum and on the rabicidal properties of the serum of patients after undergoing antirabic treatment; also a note on the blood of a patient suffering from hydrophobia. Lancet 1908, I, S. 1611.
- Shirnow (vgl. Jirnoff): Wirkung des Radiums auf Tollwutgift. Russkij wratsch 1905, Nr. 33; ref. Baumg. Jahresber. Bd. 21, S. 670. 1905.
- Simon: Über die suprainvasive Methode der Tollwutschutzimpfung Ferrans. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 65, S. 359. 1912.
- Über Lähmungen im Verlauf der Tollwutschutzimpfung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 68, S. 72. 1913.
- Stefanescu: La présence des corpuscules de Négri dans les glandes salivaires des chiens enragés. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 62, S. 886. 1907.
- Steinhardt, Poor und Lambert: The production in vitro in the normal brain of structures simulating certain forms of Negri bodies. Journ. of infect. dis. Bd. 11, S. 459. 1912.
- Stuart und Krikorian: Antirabic procedure in Palestine with special reference to decentralization of treatment. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 19, S. 391. 1925; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 12, S. 583. 1926.
- Stutzer (1): Zur Lehre von den Tollwutparasiten. Medicinskoe obozrenie Nižnego Povolž'ja Bd. 76, S. 530. 1911; ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 51, S. 389. 1912.
- (2): Die einfachste Färbungsmethode der Negrischen Körperchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 69, S. 25. 1911.
- Szymanowski und Sienczewski: Contribution à l'étude de l'immunisation des chiens contre la rage. Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 697. 1924.
- Tanaka maru: Über die Natur der sog. Lyssakörperchen. Saikingaku-Zasschi 1913, Nr. 207; ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 60, S. 266. 1914.
- Téodorasco: Renforcement avec raccourcissement de l'immunisation antirabique par injections sous-cutanées et intraveineuses combinées. Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 1235. 1923; ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 7, S. 316. 1924.
- Tizzoni und Bongiovanni: Die Wirkung der Radiumstrahlen auf das Virus rabiei in vitro und im tierischen Organismus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 39, S. 187. 1905.
- Die Behandlung der Wut mittels Radiumstrahlen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 39, S. 473. 1905.
- Tizzoni und Centanni: Über die Art, bei Tieren die schon ausgebrochene Rabies zu heilen. Dtsch. med. Wochenschr. 1892, S. 624.
- Weitere Untersuchungen über die Heilung der ausgebrochenen Rabies. Dtsch. med. Wochenschr. 1892, S. 702.
- Sul modo di guarire negli animali la rabbia sviluppata. Rif. med. 1892, Nr. 109, 182.
- Tizzoni und Schwarz: La profilazzi e la cura de la rabbia col sangue degli animali vaccinati contro quella malattia. Rif. med. 1892, S. 205.
- Tonin: Un caso di idrofobia umana guarito col 606. Policlinico, sez. prat. 1912, Nr. 29; ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref. Bd. 55, S. 492. 1912.

- Umeno und Doi: A study on the anti-rabic inoculation of dogs and the results of its practical application. *Kitasato arch. of exp. med.* Bd. 4, S. 89. 1921.
- Uschakov, Sawatejew, Sura, Sutin und Kritschevsky: Vorschläge, die Tollwutimpfung dem Volke zugänglich zu machen. *Moskowsky medicinsky žurnal* Bd. 6, S. 62. 1926; ref. *Zentralbl. f. d. ges. Hyg.* Bd. 13, S. 232. 1926.
- Utenkow: Eine neue intracerebrale Methode der Impfung des Tollwuttieres. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 91, S. 490. 1924.
- Vallée: Recherches sur les propriétés neutralisantes de la bile à l'égard du virus rabique. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 13, S. 507. 1899.
- Vansteenbergh: Procédé de conservation du virus rabique à l'état sec. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 55, S. 1646. 1903.
- Di Vestea: Di alcune proprietà biologiche di filtrati rabici in confronto con le emulsione di sostanze nervose da cui provengono. *Ann. d'ig. sperim.* Bd. 15, S. 453. 1905.
- Di Vestea und Zagari: Neue Untersuchungen über die Wutkrankheit. (Die Fortleitung des Wutgiftes durch die Nerven im Gegensatz zu derjenigen durch die Gefäße.) *Fortschr. d. Med.* 1889, S. 241, 281.
- La transmission de la rage par voie nerveuse. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 3, S. 237. 1889.
- Nuove ricerche sulla rabbia. La trasmissione per i nervi de fronte a quella per i vasi. *Giorn. internaz. per le scienze med.* Bd. 11, S. 81. 1889.
- Viala: Sur les causes de l'atténuation des moelles rabiques. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 5, S. 695. 1891.
- Vojtech: Beitrag zur Diagnose der Wut durch Untersuchung der Cerebrospinalganglien. *Deutschöstr. tierärztl. Wochenschr.* 1922, S. 17; ref. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref.* Bd. 73, S. 392. 1922.
- Volpino (1): Über die Bedeutung der in den Negrischen Körperchen enthaltenen Innenkörperchen und ihren wahrscheinlichen Entwicklungsgang. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Ref.* Bd. 37, S. 459. 1906.
- (2): Recherches sur la culture du virus rabique selon Noguchi. *Presse méd.* 1914, S. 79.
- Watson: The Negri bodies in rabies. *Journ. of exp. med.* Bd. 17, S. 29. 1913.
- Wauschkuhn: Desinfektionsversuche bei Lyssa. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 81, S. 318. 1918.
- Williams: Cultivation of the rabies organism. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 61, S. 1509. 1913.
- Williams und Lowden: The etiology and diagnosis of hydrophobia. *Journ. of infect. dis.* Bd. 3, S. 452. 1906.
- Withington and Bigelow: The Milton experience with antirabies inoculation of dogs. *Boston med. a. surg. journ.* Bd. 193, S. 552. 1925; ref. *Zentralbl. f. d. ges. Hyg.* Bd. 12, S. 144. 1926.
- Wohl: Serodiagnosis of rabies. A preliminary report. *Amer. journ. of the med. sciences* Bd. 149, S. 427. 1915; ref. *Zentralbl. f. Bakteriol. Parasitenk. u. Infektionskrankh.* Abt. 1, Ref. Bd. 67, S. 108. 1919.
- Zagari: Sulla guarigione della rabbia sviluppata. *Rif. med.* 1892, Nr. 219; zit. Koch (5).
- Zagarrio: Trasmissione della rabbia durante il periodo d'incubazione. *Giorn. d. reale soc. e accad. vet. ital.* 1903, Nr. 47; ref. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref.* Bd. 35, S. 567. 1904.
- Zell: *Americ. journ. of vet. med.* Bd. 8, S. 637. 1913; ref. *Kraus-Uhlenhuth* Bd. 2, S. 1516.
- v. Zumbusch: Erfolgreiche Anwendung von Salvarsan bei Lyssa. *Wien. klin. Wochenschr.* 1913, S. 1209.
- Zwick und Zeller: Untersuchungen über die sogenannte Pseudowut. *Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte* Bd. 36, S. 382. 1911.

# II. Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr.

Von

Georg B. Gruber - Innsbruck.

Mit 5 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Einleitung . . . . .	166
I. Trichinellen . . . . .	166
Nomenklatur S. 166. — Biologie der Trichinellen S. 167. — Zootomie der Trichinellen S. 167. — Nachweis der Darmtrichinellen S. 167. — Zahl der Jungtrichinellen S. 168. — Entwicklungszeit der Trichinellen S. 169. — Gewinnung der Jungtrichinellen S. 169. — Zeit und Nachweis der Trichinellenwanderung S. 170. — Kapselgröße der Muskeltrichinellen S. 173. — Langlebigkeit und Widerstandskraft der Muskeltrichinellen S. 173. — Trichinellenkultivierung S. 174. — Trichinellen und Fleischfäulnis S. 175. — Trichinellenempfindlichkeit gegen Hitze, Kälte, Wasserverlust S. 175. — Stoffwechsel der Trichinellen S. 178. — Giftstoffe und Immunstoffe durch Trichinellenwirkung S. 180.	
II. Wirtstiere der Trichinellen . . . . .	184
Ratte und Schwein, Kotinfektion, Abdeckereitrichinose S. 185. — Müllabladplätze und Schweine- usw. Trichinose S. 192. — Wildschwein, Bär, Fuchs, Dachs als Trichinellenwirte S. 193. — Hund und Katze als Trichinellenwirte S. 194. — Beziehungsverhältnis zwischen Wirtstieren und Menschen S. 198. — Trichinellendichte im Wirtstier S. 199. — Alter der Trichinellenwirte im Verhältnis zur Trichinose S. 201.	
III. Trichinose . . . . .	202
1. Geschichte der Trichinellenforschung und Trichinose . . . . .	202
Vorkommen und Verbreitung der Trichinose S. 204. — Trichinose in Dänemark, Holland, Österreich und Nordamerika S. 205.	
2. Pathologie der Trichinose . . . . .	207
Hämatologie der Trichinose S. 208. — Physiologie, Chemie und Toxikologie der Trichinose S. 212. — Empfindlichkeitsunterschiede der Erwachsenen und Kinder und verschiedener Tiere gegen Trichinose S. 215. — Pathologische Anatomie der Trichinosemuskulatur S. 216. — Fettmetamorphose der Organe bei Trichinose S. 219. — Herz- und Gefäßpathologie bei Trichinose S. 221. — Begleitinfektion und Milzschwellung bei Trichinose S. 225. — Nervöse und Reflexstörungen bei Trichinose S. 226. — Hirnveränderungen bei Trichinose S. 227. — Sinnesstörungen bei Trichinose S. 234. — Temperatur der Trichinosen S. 234. — Pathogenese der Trichinose S. 234.	
3. Zeitliche Verhältnisse des Trichinoseablaufs . . . . .	236
Immunität und Trichinose S. 239. — Mortalität der Trichinose S. 239.	
4. Therapie bei Trichinose . . . . .	240

IV. Trichinellenabwehr . . . . .	Seite 242
Geschichtliches zur Trichinoseabwehr S. 242. — Trichinellenschau; Kosten der Trichinellenschau S. 244. — Schlachtordnung und Trichinellenschau S. 247. — Erfolgsbetrachtung der Trichinellenschau S. 249. — Veterinär- und sanitäts-polizeiliche Maßnahmen gegen die Trichinose S. 250. — Unwert der beschränkten Trichinellenschau S. 251. — Trichinellenschauer S. 252. — Verfahren mit trichinösem Fleisch S. 253. — Rattenabwehr, Siedelungshygiene, Müllversorgung und Trichinellenverbreitung S. 254. — Zusammenfassung der Gesichtspunkte über die Trichinellenabwehr S. 255.	
Literatur . . . . .	256

### Einleitung.

Seit die bekannte Monographie von Stäubli über die Trichinose erschienen ist, hat sich mancherlei Neues in der Forschung über Trichinellen und Trichinose ergeben. Es sind neue Gesichtspunkte gewonnen worden, welche über den Rahmen des Laboratoriums hinaus Aufmerksamkeit fordern dürfen und sich an Pathologen und Hygieniker, Ärzte und Tierärzte gleichzeitig wenden. In den folgenden Ausführungen wird eine Darstellung gegeben, welche im allgemeinen die Kenntnis der Forschungsergebnisse bis zur buchmäßigen Darstellung von Stäubli voraussetzt. Dort ist auch die frühere Literatur einzusehen.

### I. Trichinellen.

**Nomenklatur.** Da die Bezeichnung „*Trichinella spiralis*“ für den haarfeinen, schraubenartig eingerollten Muskelparasiten, den James Paget und Richard Owen 1835 erstmals als eingekapselten Parasiten in menschlicher Muskulatur gefunden haben, auch in gelehrten Kreisen noch ungewohnt ist, sei auf die Notwendigkeit ihres Gebrauches statt der früheren Bezeichnung „*Trichina spiralis*“ (Owen) von vornherein verwiesen. Railliet hat 1895 die Benennung „*Trichinella spiralis*“ vorgeschlagen, da als „*Trichina spiralis*“, ohne daß Owen das gewußt, schon vor Entdeckung des fraglichen Muskelparasiten eine Dipterengattung festgelegt worden war. Die neue Benennung ist zwingend und im wissenschaftlichen Sprachgebrauch nicht zu umgehen. Dagegen blieb der Begriff „Trichinosis“ für die durch Trichinellen bedingte Erkrankung der Trichinellenwirte bestehen — und zwar nur der Begriff „Trichinosis“, obwohl de Jong vorgeschlagen und v. Ostertag dies billig fand, den Krankheitsnamen „Trichinellois“ anzuwenden. Die Krankheitsbezeichnung „Trichiniasis“ von Zenker hat sich, in Deutschland wenigstens, nicht eingebürgert.

Man spricht also heute von „Darmtrichinellen“ und „Muskeltrichinellen“. Dagegen ist es falsch, die von den Darmtrichinellen lebend geborenen jungen Würmchen als „Embryonen“ zu bezeichnen, wie das vielfach geschieht; sobald diese den Mutterleib verlassen haben, führen sie ein individuelles, selbständiges Leben; es handelt sich auch nicht um Larven, welche eingreifende Umbildungen erfahren müßten, um schließlich vollendete, für den endgültigen Wirtsparasitismus geeignete Schmarotzertiere zu werden, sondern es handelt sich lediglich um Jugendstadien des in einer Linie heranwachsenden Tieres. B. H. Ransom hat die Muskeltrichinellen den Nymphenformen der Insekten verglichen; sie

lassen bereits die Anlage des männlichen und weiblichen Geschlechtes erkennen (v. Ostertag). Wir nennen die in die Darmwand geborenen jungen Würmchen mit Mikoletzky „Jungtrichinellen“, sprechen von „Muskeltrichinellen“, sobald sie auf ihrer Wanderschaft die Skelettmuskulatur erreicht haben, seien sie dort schon eingekapselt oder machen sie sich dort erst ansässig, beginnen sie erst sich einzuringeln. Wir sprechen weiterhin, wenn im neuen Wirtstier aufgenommenes trichinöses Muskelfleisch verdaut wurde und die Muskeltrichinellen frei kamen und nun im Darm auswuchsen, von „Darmtrichinellen“.

Biologie der Trichinellen. Es sollen hier nur Verhältnisse der Trichinellen ohne Rücksicht auf die möglichen Wirtstiere besprochen werden. Für die Zootomie der Trichinellen kommt als letzte maßgebende Arbeit jene von Graham in Frage, welcher unter Rich. Hertwig seine Studien vorgenommen hat. Hertwig hat selbst darüber gelegentlich berichtet. Gegenüber diesen Darstellungen, welche auch der Schilderung der Trichinellen in dem bekannten parasitologischen Werk von Braun und Seifert neben den Arbeiten der Autoren aus der klassischen Zeit der Trichinellenforschung, wie z. B. Leuckarts, diene, hat die neueste Zeit nichts von Bedeutung aufzuweisen. Der Aufsatz von Frothingham Channing bewegt sich augenscheinlich in alten Gleisen, nur eine roh schematische Zeichnung liegt ihm als Neuheit bei; sie soll das Verständnis der Trichinellenanatomie erleichtern.

Heute ist im großen und ganzen der Lebensgang der Trichinellen klar. Und doch stößt man im Laboratorium, wenn man diesen Lebensgang verfolgen will, auf Schwierigkeiten: Wie Hauser und Merkel zeigten, kann man durch Verdauung in einem künstlichen Pepsin-Salzsäuregemisch die Muskeltrichinellen freiwerden sehen (Ströbel) und als freie, lebende, stark bewegliche Trichinellen etwa zu Unterrichtszwecken projizieren. Diese Methode der Freilegung von Muskeltrichinellen eignet sich auch, wie Flury dargetan hat, zur Gewinnung reiner, von Kapselinhalt und Muskelverfallstoffen freier Trichinellenleiber, ein Ziel, das zur Lösung mancher physiologisch-chemischen, serologischen und toxiologischen Fragestellung als Vorbedingung erscheint. Immerhin gelingt es in kleinem Maße ebenso durch Auspressung von Muskulatur im Preßsaft freie Muskeltrichinellen, wenn auch in kleiner Menge, zu erhalten. Glaeser zerzupfte kleinste trichinöse Fleischstückchen in einem mit Kochsalzlösung gefüllten Schälchen; dadurch wurden Trichinellen frei; durch Zentrifugieren konnte er die Aufschwemmung der Trichinellen von den Fleischstückchen trennen. Auch Stäubli hat gelegentlich einfach durch Zerzupfen und Auspressen von Muskulatur jung infizierter Tiere sich freie Trichinellen verschafft.

Nicht viel schwerer scheint es mir, einzelne Darmtrichinellen sauber zu erhalten. Eines aber muß bedacht werden: Man darf aus irreführenden Schilderungen der Lehrbücher nicht glauben, man könnte die Darmtrichinellen, weil sie 1,2—4 mm lang sind, mit freiem Auge sehen. Dem steht ihre ungemein feine Schlankheit entgegen, welche sich ja höchstens auf 0,06 mm erstreckt. Ich habe bei Menschen und Tieren mit einer unter starker Lupenvergrößerung leicht wahrgenommenen Darmtrichinose trotz sehr guter Sehschärfe meiner Augen niemals ohne Vergrößerungsglas auch nur eine Trichinelle gefunden. Auch sucht man gelegentlich vergebens im frei ausfließenden Darminhalt, während es unschwer gelingt, in einem Geschabsel, das man mit der Objektträgerkante

von der Mucosa des aufgeschnittenen Dünndarms herunterstreift, die Tierchen festzustellen. Auf diese Weise fand ich, wie schon viele frühere Sucher, zweimal bei Menschen, deren Leichen mir in der 5. Woche nach der trichinösen Infektion vorlagen, noch zahlreiche Darmtrichinellen — und zwar Weibchen und Männchen, diese etwas seltener als jene. Das entspricht nicht ganz der Angabe von I. Vogel (zitiert bei Ostertag), man finde im Darm am 10. bis 14. Tage nach der Infektion fast nur noch weibliche Darmtrichinellen. Utrobin gibt an, bei einem lebenden Trichinösen ohne Schwierigkeit den Nachweis der Darmtrichinellen erbracht zu haben, eine Angabe, der die oft gelesene Bekundung von Klinikern gegenübersteht, es habe sich in den Abgängen akut Trichinöser keine einzige Trichinelle finden lassen. Die Anschauung, als ob die Darmtrichinellen nur 5—7 Wochen im Menschen lebten, sei unrichtig. In der 8. bis 9. Woche nach der Infektion gelang es mir mit Sicherheit nicht mehr, Darmtrichinellen bei menschlicher Leichenöffnung nachzuweisen. Auch Prym hat bei der Sektion eines in der 4. bis 6. Woche verstorbenen Trichinösen weibliche Darmtrichinellen gefunden; dasselbe ist Christeller gelungen.

Die Darmtrichinellen aus menschlichen Leichen zeigen oft noch einen embryonenhaltigen Keimschlauch, wenn auch schon Wochen hinter dem Krankheitsbeginn liegen. Mir ist es ferner geglückt, in der Abschabemasse des menschlichen Dünndarms eines 5 Wochen krank gewesenen Trichinösen nach kurzem Suchen eine hochträgliche Darmtrichinelle zu entdecken, welche unter den Linsen des Mikroskopes die Ausstoßung von lebenden Jungtrichinellen erkennen ließ; das ergab einen ganz entsprechenden Anblick, wie ihn Heller seinerzeit in der bekannten Figur eines gebärenden Trichinellenweibchens abgebildet hat.

Wiederholt ist die Frage aufgeworfen worden, wieviel Embryonen ein Trichinellenweibchen zur Reife bringen mag. Baum zitiert folgendermaßen: „Virchow meint, mindestens 200, Leuckart mindestens 1500, Pagenstecher ein paar tausend, Stäubli 1000; die Geburt der Jungen geschieht nicht auf einmal, sondern zieht sich über mehrere Wochen hin, sie erfolgt zwar einzeln und hintereinander, aber durch Pausen unterbrochen, also schubweise.“ Von neueren Untersuchungen sind dafür bedeutungsvoll Untersuchungen von Böhm (3) und von K. Wolffhügel. Böhm hat an eine weiße Maus 6 Muskeltrichinellen verfüttert und dann durch Zählung in der Gesamtmuskulatur der Maus eine Neuentwicklung von 754 Muskeltrichinellen festgestellt. Das ist natürlich nicht gleichbedeutend mit der Zahl der tatsächlich geborenen Jungtrichinellen. Ihre Zahl wird größer gewesen sein, da man annehmen darf, daß eine gewisse Zahl derselben auf dem Weg vom Darm zur Muskulatur sich verirrt und zugrunde ging. K. Wolffhügel machte entsprechende Fütterungsversuche bei weißen Ratten. Bei einem seiner Versuchstiere entwickelten sich aus einem Trichinellenweibchen 137 Muskeltrichinellen, in anderen Fällen weniger oder mehr. Es scheint, als ob die Virchowsche Zahl von 200 Embryonen als Nachkommenzahl eines Trichinellenweibchens ungefähr das Richtige getroffen hätte. Allerdings überlegt Stäubli folgendes: Da er in einzelnen weiblichen Tieren neben den unentwickelten Eiern und der großen Zahl von Übergangsformen über 100 ausgebildete Embryonen zählen konnte, so müsse man schätzen, daß das einzelne Muttertier jedenfalls über 1000 Junge gebäre.



Über die Zeit, welche für die Entwicklung der in den Magen aufgenommenen Muskeltrichinellen zu geschlechtsreifen und weiterhin zu geburtsbereiten Darmtrichinellen nötig ist, wissen wir nur annähernde Größen. Jedenfalls kann man schon am 7. Tag (Stäubli) nach der Fütterung mit trichinösem Fleisch Jungtrichinellen im strömenden Blut nachweisen; ferner fand man noch 5 Wochen nach der Infektion hochträgliche Trichinellen in der Darmschleimhaut menschlicher Leichen (Prym, Christeller, Utrobin, Gg. B. Gruber). Freilich müssen wir annehmen, daß nicht in allen Wirtstieren oder Menschen immer gleichgute Verhältnisse für die gleichrasche Entwicklung der Darmtrichinose vorhanden sind, daß nicht alle Darmtrichinellen gleichrasch zur Paarung gelangen. Über die näheren Bedingungen der Vereinigung von männlichen und weiblichen Darmtrichinellen weiß man ja vorläufig nichts; es hat die Copula dieser Tiere anscheinend noch niemand beobachtet. Ich glaube, daß eine entsprechende weitere Aufhellung der Biologie der Trichinellen nicht unüberwindlich schwer wäre. Würde man z. B. bei Ratten, welche leicht sehr heftig mit trichinösem Fleisch zu infizieren sind, etwa vom 2. Tag nach der verhängnisvollen Fütterung an sorgsam den vorsichtig abgeschabten Wandbelag des Dünndarms untersuchen, müßte es wohl gelingen, männliche und weibliche Tiere der Trichinellen in Copula anzutreffen.

Das Schicksal der Darmtrichinellen nach geleisteter Gestationsarbeit ist dunkel. Ich habe an der menschlichen Leiche in der 5. Woche nach der Infektion neben wohl erhaltenen Darmtrichinellen solche gefunden, welche stark mit dem Gallenfarbstoff des Kotes, also mit Fäkalfarbe imbibiert waren; diese bewegten sich nicht mehr, es waren abgestorbene Tierchen. Weiter bemerkte ich derartig gelb gefärbte Tiere, deren innere Leibesanordnung keine scharfen Abgrenzungen mehr erkennen ließ; sie sahen aus, wie ein mit Krümeln erfüllter Chitinschlauch, der selbst da und dort geknickt oder geborsten zu sein schien und gelegentlich an Schärfe der Linie eingebüßt hatte. Daß eine völlige Auflösung der Wurmleichen im Wirtsdarm stattfindet, will ich damit nicht behaupten. Man denke aber an den Mißerfolg der vielen Kliniker, welche bei akut Trichinösen sich oft genug der Mühe unterzogen haben, Darmtrichinellen in den Abgängen zu finden; die Ausbeute ist zwar nicht stets negativ, aber verschwindend gering in ihren Erfolgen gegenüber der Zahl von Darmtrichinellen, welche man im schleimigen Dünndarmabschabsel feststellen kann.

Die von den Darmtrichinellen geborenen Jungen haben nach Hoyberg, ähnlich anderen jugendlichen Trichotracheliden, einen Mundstachel (Fülleborn). Im übrigen ist über ihre Körperbeschaffenheit wenig bekannt. Stäubli ist es zuerst gelungen, sie im strömenden Blut nachzuweisen; er entnahm bei Versuchstieren aus dem freigelegten Herzen Blut mittels der Pravazschen Spritze in möglichst großer Menge und brachte es sofort in 20—40 ccm einer 3 proz. Essigsäure; dadurch bleibt die Bildung des Fibrins aus, die roten Blutkörperchen werden zerstört, das Hämoglobin tritt in Lösung. Zentrifugiert man nun, so erhält man ein Sediment, das größtenteils nur noch aus Leukocyten und den Jungtrichinellen besteht. Sowohl im ungefärbten als im gefärbten Präparat sind diese gut zu erkennen. Stäubli empfiehlt zur Färbung die gewöhnlichen Anilinfarbstoffe, besonders das eosinsaure Methylenblau oder die Giemsa'sche Farblösung. In solchen Präparaten bilden die letzten Reste der roten Blut-

körperchen einen homogen rotgrau gefärbten Untergrund, von dem sich die Leukocytenkerne und die strichartig erscheinenden Jungtrichinellen in blauer Farbe scharf abheben. Als Charakteristikum der Jungtrichinellen gibt Stäubli eine eigenartig schief verlaufende, bandartige Unterbrechung des Kernstranges im Leib der Jungtrichinellen an. Dieses Bändchen, dessen Natur nicht geklärt ist, fand Stäubli bei intrauterinen Trichinellenembryonen wie bei den Jungtieren, ja selbst noch bei heranwachsenden Muskeltrichinellen. Stäubli hat sich große Mühe gegeben, die anatomischen Einzelheiten der Jungtrichinellen festzustellen; in dieser Hinsicht sei auf die Ausführungen seiner Monographie (auf Seite 30ff.) verwiesen; auch Bilder der noch recht unklaren Tierchen sind dort gegeben. Hier sei nur noch mitgeteilt, wie er es anstellte, genügend Beobachtungsmaterial sich zu beschaffen: Er nahm Muskelfleisch stark trichineller, etwa 20 Tage alter Meerschweinchen und quetschte den Muskelsaft aus, in dem sich massenhaft und völlig unversehrte Muskeltrichinellen aller Größen — also auch eben in Einwanderung befindliche Jungtrichinellen finden ließen. Diesen Quetschsaft verdünnte er mit 3proz. Essigsäure kurz und breitete das Sediment auf sorgfältig gereinigten Objektträgern aus. Nach vorsichtigem Trocknen färbte er die Ausstriche nach Giemsa und differenzierte sie stark mit destilliertem Wasser.

Was die Zeit der Trichinellenwanderung anbelangt, also jene Zeit, in welcher man am besten Jungtrichinellen aus dem strömenden Blut der Versuchstiere (sinngemäß auch bei akut trichinösen Menschen) findet, sei auf Stäublis Tabelle hingewiesen, welche ich hier wiederhole:

Tabelle 1. Zeit des Blutumtriebes der Jungtrichinellen.

Tier	Tage nach der Fütterung mit trichinösem Fleisch	Menge des entnommenen Herzblutes in Kubikzentimetern	Anzahl der Jungtrichinellen im Blutsediment
Meerschw. I . . . . .	7	0,25	2
„ II . . . . .	8	0,5	18
„ Y . . . . .	8	2,5	180
„ W . . . . .	8	0,5	6
„ Z II . . . . .	11	0,5	8
„ IV . . . . .	11	1,0	150
„ III . . . . .	12	1,5	40
„ V . . . . .	15	0,5	80
„ Z I . . . . .	16	2,0	230
„ M . . . . .	18	0,25	90
„ P . . . . .	23	0,5	80
„ VI/2 . . . . .	25	1,0	zahlreich
„ VII/2 . . . . .	27	1,0	1
„ X . . . . .	28	2,0	0

Später hat Stäubli auch nach einfacher Blutgewinnung mittels Einstiches einer Hohlzahnadel in das lebende Tierherz Trichinellenembryonen gefunden, ebenso wie der Nachweis im Ohrvenenblut der Versuchstiere gelang. Meine Mitarbeiter Gastel und Oertel haben mehrfach die Brauchbarkeit beider Methoden am Meerschweinchenversuch bestätigt. Auch de Jong fand Jungtrichinellen im Herzblut von Meerschweinchen bis zum 20. Tag, im Carotisblut bis zum 23. Tag nach der Trichinellenfütterung.

Stäubli sprach die Erwartung aus, daß man auch beim Menschen — zu diagnostischen Zwecken mit Erfolg werde darangehen können, Jungtrichinellen im strömenden Blut festzustellen. Das ist in der Tat mehrfach gelungen Jane-way (1909), Mercur und Barach, Packard, Cross (1910), Lamb und Huebner (1911) haben im Blut von Kranken die Trichinellen nachgewiesen. Auch Blank ist dieser Nachweis gelungen, indem er 10 ccm Blut wiederholt mit Essigsäure (3%) versetzte und auswusch, sodann den abzentrifugierten Bodensatz auf Jungtrichinellen musterte. Bei einem anderen Patienten scheint es sogar gelungen zu sein, einfach im sog. „dicken Tropfen“ Blutes auf dem Objektträger die Parasiten zu erkennen. Auch Salzer ist der Trichinellennachweis im kreisenden Blut geglückt (1916). Diesen positiven Ergebnissen am kranken Menschen stehen zahlreiche negative gegenüber (z. B. von His und Zinn). Schönborn führte bei einer Besprechung der menschlichen Trichinose aus, man würde nur bei sehr reichlicher Überschwemmung des Wirtes mit Jungtrichinellen einen positiven Nachweis im Blut erhalten. Dem ist gewiß beizustimmen; und wenn bei den immerhin nicht so seltenen Vorkommnissen schwerer akuter Trichinose des Menschen nur selten ein erfolgreicher Trichinellenfang im entnommenen Blut gemeldet wird, so liegt das hauptsächlich doch wohl an ärztlichen Gründen: Man will den durch heftigste Schmerzen gepeinigten, in starrer Muskellähmigkeit daliegenden Kranken nicht dem relativ eingreifenden, für ihn recht schmerzhaften Vorgang der Blutpunktion wiederholt unterwerfen; und wiederholte Punktion ist ratsam, um ein sicheres Ergebnis zu erreichen. So verhielt es sich auch bei mehreren schweren Krankheitsfällen der Steyrerschen Klinik in Innsbruck, die ich miterlebt habe.

Gegenüber der Vielzahl der Jungtrichinellen, welche das Gefäßsystem passiert, um schließlich den Ort ihrer Ansiedlung, die willkürlich bewegte Muskulatur zu erreichen, erscheinen die gelegentlich gemachten Befunde von Trichinellen im Inhalt der serösen Höhlen als Ausnahme. Virchow dürfte als einer der ersten ihr Vorkommen in der Bauchhöhle und im Herzbeutel wahrgenommen haben. Leuckart stellte dasselbe in Bauch- und Brusthöhle fest. Ja, dieser Befund gegenüber der oft schlecht belohnten Mühe, innerhalb der Blutgefäße oder des Herzens die Tierchen festzustellen, gab Anlaß zur Annahme, die jungen Würmchen durchbohrten die Darmwand und querten auf ihren Wanderungen direkt die Leibeshöhlen. Von verschiedenen Forschern sind Jungtrichinellen an muskelfernen Orten gefunden worden. Folgende Tabelle gibt darüber einigen Aufschluß.

Tabelle 2. Fundorte und Entdecker verirrter Jungtrichinellen.

Peritonealhöhle:	Virchow, Leuckart, Askanazy, Stäubli, Graham, Romanowitsch, Huebner, Bittner, Gg. B. Gruber.
Pleurahöhle:	Leuckart, Romanowitsch, Prym, Gg. B. Gruber.
Perikardialhöhle:	Virchow, Leuckart, Askanazy, Romanowitsch, Graham, Prym, Gg. B. Gruber.
Liquor cerebrospinalis:	Van Cott and Lintz, Bloch, Elliot, Herrik, Lintz, Cummins und Carson, Salzer, J. Meyer, Prym, Gg. B. Gruber.

Die Befunde von Huebner beziehen sich dabei auf Mäuse, die von Romanowitsch auf Ratten und Meerschweinchen, die von Bittner auf Kanin-

chen, die von Cummins und Carson, Prym und Gg. B. Gruber auf den Menschen. Auch Grahams Feststellung betrifft das Versuchstier. Konnte man bei den in der Bauchhöhle und Brusthöhle gefundenen Trichinellen den Einwand erheben, die Würmchen seien bei der Eröffnung dieser Orte mit dem Saft durchschnitener Muskeln eingedrungen, eingeflossen, so gilt dies bei einigermaßen sauberem Arbeiten gewiß nicht vom Herzbeutelinhalt und kann nicht gelten vom Liquor cerebrospinalis. Dort habe ich zweimal noch an der Leiche nach vorsichtiger Entfernung der Calvaria des Schädels und nach leichtem Abheben des Gehirns durch Absaugen von äußerer Hirnflüssigkeit das Material gewonnen, in dem sich vereinzelt Jungtrichinellen fanden.

Wenn gelegentlich, wie von Virchow, Fiedler, Gerlach, Askanzy in Mesenteriallymphdrüsen Jungtrichinellen gefunden worden sind, so ist das nicht weiter merkwürdig, nachdem man heute ja weiß, daß die neugeborenen Würmchen den Weg in die Zottenlymphgefäße der Darmmucosa zu finden wissen und durch den Lymphstrom dem Blutgefäßsystem zugetragen werden. Ebenso wenig nimmt es wunder, wenn man liest, daß Fiedler im Blutgerinnsel des Herzens Jungtrichinellen gefunden hat. Ferner erscheinen heute die seltenen früheren Meldungen solcher Parasitenbeobachtung innerhalb von Gefäßen recht selbstverständlich, wie wir sie Colberg, Fiedler, Askanazy (Lungengefäße!) und Graham (Zwerchfellcapillaren) verdankt haben. Wichtiger erscheint heute dem Pathologen die Mitteilung, daß gelegentlich auch verirrte Trichinellen im Herzmuskel gefunden worden sind; solche Beobachtungen stammen von Zenker, Graham, Stäubli, Böhm und mir selbst; dabei hat es sich stets nur um Jungtrichinellen, nie um eingeringelte Muskeltrichinellen gehandelt, was ausdrücklich gegenüber der mißverstandenen Auslegung einer Stelle bei Zenker gesagt werden muß.

Zenker gab nämlich an, daß im Herzfleisch seines berühmten Sektionsfalles vom Jahre 1860 von ihm, Küchenmeister und Foerster gemeinsam Trichinellen gefunden worden seien. „Nur waren sie“, so fährt Zenker fort, „hier im Gegensatz zu den willkürlichen Muskeln äußerst sparsam, so daß, wenn auch keine völlige Immunität stattfindet, doch Verhältnisse da sein müssen, welche einer Einwanderung ungünstig sind.“ Diese Stelle bei Zenker wurde so aufgefaßt, als ob Zenker eingerollte Trichinellen im Herzmuskel gefunden hätte, die nur spärlich an Zahl gegenüber der Skelettmuskulatur gewesen wären. Tatsächlich handelt es sich aber um mehrere unentwickelte, nicht eingekapselte Jungtrichinellen, wie Zenker brieflich an John mitgeteilt hat. John zitiert auch Küchenmeister und Zürn, Die Parasiten der Menschen, 2. Aufl. S. 284, wo gesagt ist: „Der Herzmuskel wird nur ausnahmsweise und dann nur von einzelnen Trichinen heimgesucht.“ Zürn hat übrigens John mitgeteilt, daß er auch beim Schwein mehrmals Trichinellen im Herzmuskel gefunden.

Die außerhalb der Blutbahn und der Skelettmuskulatur gefundenen Jungtrichinellen scheinen mir nicht immer dieselben Größenverhältnisse dargeboten zu haben. Nach meinen eigenen Befunden handelt es sich teils um sehr kleine, teils um etwas gewachsene Jungtiere. Anscheinend war ein Teil dieser Ausreißer am ungewöhnlichen Ort tot, kein ungewöhnlicher Befund, wenn man bedenkt, daß auch im frisch trichinelligen Muskelfleisch immer abgestorbene Trichinellen aufgefunden werden können, wovon wir uns in eigenen Untersuchungen an menschlichem Leichenmaterial öfter überzeugt haben; darüber soll später noch einiges bemerkt werden.

Untersucht man in sorgsam hergestellten Präparaten verschiedene Muskeln verschiedener Tierarten, die man vor längerer Zeit mit Trichinellen infiziert hat,

dann kann man an den eingekapselten Muskeltrichinellen zwar kaum Unterschiede ihrer Leibesbeschaffenheit feststellen; aber die Größen der Kapseln dieser Würmchen schwanken. Böhm (2) zitiert dafür verschiedene Autoren, deren Angabe ich mit seinen eigenen und anderen bei Stäubli zu lesenden Zahlen in einer Tabelle zusammenstelle.

Tabelle 3. Größe der Trichinellenkapseln in der Muskulatur.

Autor	Art des Wirtes	Größe der Trichinellenkapseln in Millimetern	
		Länge	Breite
Johne . . . . .	Schwein	0,4	0,26
Duncker . . . . .	Schwein	0,35	0,25
Damman . . . . .	Schwein	0,495	0,415
Böhm . . . . .	Schwein 1	zwischen 0,66 und 0,26	zwischen 0,31 und 0,21
Böhm . . . . .	Schwein 2	zwischen 0,68 und 0,37	zwischen 0,28 und 0,15
Böhm . . . . .	Maus	0,23	0,13
Böhm . . . . .	Eisbär	zwischen 0,38 und 0,35	zwischen 0,32 und 0,22
Opalka . . . . .	Mensch	zwischen 0,576 und 0,216	zwischen 0,0864 und 0,3164
Stäubli . . . . .	Mensch	zwischen 0,6 und 0,4	um 0,2

Mir scheint, daß je nach der Schmalheit bzw. den Zugverhältnissen der Muskulatur die Trichinellenkapseln in ihrer Breite etwas verschieden sind. Z. B. erschienen mir die Kapseln bei Mäusen relativ schmal. Das stimmt mit Böhm (2) etwa überein, der sich in folgendem Sinn zu dieser Frage geäußert hat: Bei Mäusen seien die Kapseln kleiner, mäßen 0,23 zu 0,13 mm durchschnittlich, was von dem geringeren Quermaß der Mäusemuskeln herrühre; die Länge der aus den Kapseln befreiten Trichinellen sei indes von jener der Schweinemuskeltrichinellen nicht verschieden. Für die Ratte betonte Stäubli die auffallend runde Form der Trichinellenkapsel. Böhm meint, es sei die Annahme berechtigt, daß bestimmte Druckverhältnisse, die außerhalb der Muskelfasern ihre Bedingung fänden, eine Rolle für die Größe der Trichinellenkapsel spielten, er konnte auch zeigen, daß unmittelbar nachbarlich liegende Trichinellenkapseln sich in ihrer Gestalt beeinflussen; ferner hat es auf die Kapselgröße nicht viel Einfluß, ob eine oder ob zwei Trichinellen in ihr liegen. Das Vorkommen zweier Muskeltrichinellen in einer Kapsel ist übrigens keine Seltenheit. (Weitere Einzelheiten über die Trichinellenkapseln siehe beim Abschnitt der Muskulatur im Verlauf der Trichinose!)

Die Langlebigkeit von eingekapselten Muskeltrichinellen beleuchtet Stäubli durch Hinweis auf die bekannten Beispiele von Tängel (13½ Jahre), Babes (21 Jahre), Klopsch (24 Jahre) und Langerhans (31 Jahre). Auch Merkel hat im Körper einer 1901 seziierten Frau, welche 1871 an Trichinose gelitten, noch lebende Muskeltrichinellen in verkalkten Kapseln gefunden.

Was die Widerstandsfähigkeit der Muskeltrichinellen betrifft, so bietet zweifellos die Kapsel der Muskeltrichinelle einen großen Schutz gegen äußere Beeinträchtigung. Es geht dies sehr schön hervor aus Ergebnissen von Ifland, der aus praktischen Erwägungen Versuche angestellt hat über die abtötende Wirkung von Fäulnis, Hitze, Kälte und Wasserentziehung gegenüber Trichinellen in Muskelfleischstücken. Dabei ergab sich, daß gerade die Kälte den nichteingekapselten Trichinellen eher schädlich wird, als wohlverkap-selten. Wie wissen andererseits aus Fütterungsversuchen an Hunden Ähnliches:

Füttert man mit jungtrichinösem Fleisch, dann geht die Infektion beim Hund, der über einen besonders intensiv wirksamen Magensaft verfügt, in der Regel nicht an; der stark saure Magensaft schädigt oder tötet die nichteingekapselten Trichinellen. Von Ostertag hat festgestellt, daß die Jungtrichinellen ein Alter von 17—18 Tagen erreicht haben müssen, auf daß sie den Magen eines neuen Wirtes mit einiger Aussicht auf Fertigentwcklung zum geschlechtsreifen Tier passieren können. Für den Hund dürfte diese Dauer von 17—18 Tagen noch zu gering sein. Füttert man hingegen mit altrichinösem Fleisch, dann gelingt die Infektion viel leichter; der wirksame Magensaft hat dann erst die Kalkkapseln zu lösen; ein Teil seiner Säure wird dabei gebunden, die freigewordenen Trichinellen sind zudem weniger lang dem Magensaft ausgesetzt und gelangen als wirkungskräftige Tiere in den Dünndarm.

Die Fragen dieser Widerstandsfähigkeit und sonstiger Lebensäußerungen der Trichinellen erforderten in mancher Beziehung Untersuchungen an den von umgebender Muskulatur bzw. von den Kapseln oder vom Darminhalt befreiten Würmchen. Es ist oben schon angegeben, wie Stäubli (1) und wie Gläser sich mühten, freie Trichinellen aus Muskulatur zu erhalten; das Wesentliche ihrer Methoden bestand in Gewinnung eines Quetschsaftes der in Kochsalzlösung zerzupften Muskelfasern; im Quetschsaft — der nur mit ganz mäßiger Gewalt, etwa durch Druck der Hand erzeugt werden darf, sind freie Trichinellen auffindbar. Hauser-Merkel und Ströbel gewannen freie Trichinellen durch Verdauung von trichinösen Muskelstückchen in einem künstlichen Verdauungsgemisch. Auch Flury bekundet, daß eine Isolierung von Trichinellen leicht durch Verdauung von trichinösen Fleisch mit Pepsin und Salzsäure gelingt. Er versetzte eine Aufschwemmung von trichinellenhaltigem Muskelbrei in einer Pepsin-Salzsäuremischung von 0,2% HCl-Gehalt mit etwas Toluol und ließ dieses Gemisch eine Nacht über im Brutschrank stehen. Nach vorsichtigem Abgießen fand er die Trichinellen am Boden des Gefäßes als zusammengerollte, mit bloßem Auge auf dunkler Unterlage noch deutlich erkennbare Würmchen. Durch mehrfaches, sorgfältig wiederholtes Verfahren erhielt er nach Zentrifugieren und sorgfältigem Waschen mit 0,85 proz. NaCl-Lösung mehrere hundert Trichinellen, welche sich unter dem Mikroskop völlig frei von anhaftenden Muskelfasern und sonstigen Fremdkörpern erwiesen haben.

Von Bedeutung wäre es aber, namentlich auch für bestimmte Stoffwechselfragen der Trichinellen, gelänge es, die Würmchen *in vitro* zu züchten. Dies mit den geläufigen Methoden der Bakteriologie zu erreichen, ist Flury nicht gelungen. Auch Rob. A. Keilty hat betont, daß man Trichinellen in den gewöhnlichen Nährmedien der Laboratorien nicht am Leben erhalten könne; am günstigsten seien noch flüssige Nährböden, die als Grundlage eine Kochsalzlösung böten, der geringe Mengen von Nährstoffen beigegeben sein sollten. Diese Nährböden müßten bei 37° gehalten und oft gewechselt werden. Man könne auf diese Weise „Embryonen“ (= Jungtrichinellen) 7 Tage lang am Leben erhalten, ja sogar geringes Wachstum feststellen. Keilty meint sogar, in einem Fall eine männliche Differenzierung der Trichinellen wahrgenommen zu haben. Schmidt, J., Ponamares und Savelier haben ähnliche Versuche angestellt. Sie fanden, daß im Magensaft von Hunden encystierte Trichinellen trichinöser Fleischstückchen schon nach 10 Minuten frei-

werden, während sie in Kochsalzlösung, einprozentiger Salzsäureverdünnung oder 0,5proz. Sodalösung verkapselt blieben. Die nach Einwirkung von Magensaft befreiten Trichinellen haben diese Forscher weiterhin in einer mit Magensaft oder Trypsin verdauten Eiweiß- oder Fleischmasse sowie in Fleischsaft gebracht; allein die Trichinellen blieben nicht länger als 48 Stunden am Leben; es gelang nicht, eine weitere Entwicklung an ihnen zu verfolgen.

Man konnte also im toten Nährgemisch keine lange Lebensdauer der Muskelzellen erreichen. Das ist überraschend gegenüber der Erfahrung, daß im toten faulenden Fleisch trichinöser Tiere die Parasiten auffallend zählebig sind. Es liegen darüber Untersuchungen von Ifland vor. Er hat an Kadavern trichinöser Ratten jene Frage erneut geprüft, die von Zürn und von Petropawlowski schon erwogen worden sind. Nach Iflands Angabe fand Zürn die Trichinellen eines 100 Tage lang liegenden, faulenden Fleisches noch ansteckungsfähig; die Ergebnisse von Petropawlowski nennen sogar die Grenzzeit von 120 Tagen. Iflands Versuche erstreckten sich über eine noch längere Frist. Nach seiner Erfahrung sind Muskeltrichinellen in faulendem Fleisch 133 Tage lang lebens- und invasionskräftig geblieben. Es erscheint dabei aber sehr wesentlich, unter welchen Umständen, welchen Temperaturgraden die faulige Fleischzersetzung vor sich geht. Im Sommer läuft sie schneller ab; mit dem Verderben der Auflösung und Zersetzung der Muskelfasern werden auch hier die Trichinellen rascher getötet, als etwa bei der langsamen herbstlichen oder winterlichen Fäulnis. Ferner war deutlich erkennbar, daß eingekapselte Trichinellen gegen die Fleischzersetzung widerstandsfähiger sind als die unverkapselten Würmchen. Ist der Fäulnisprozeß so weit vorgeschritten, daß die Muskulatur sich in Brei auflöst, dann sind die Trichinellen meist schwer geschädigt oder tot. (Für die Praxis zeigt diese Untersuchung die Untunlichkeit, gefallene trichinöse Tiere einzuscharren oder auf den Mist zu werfen; sie können unter solchen Umständen noch lange Zeit der Fortzucht der Trichinen im Magen von aassfressenden Säugetieren dienen.)

Ifland hat auch über die Beeinflussung der Trichinellen durch Hitze sich geäußert; er gibt an, daß bei Hitzegraden von 62—72° C das Eiweiß der Trichinellenleiber so verändert wird, daß die Würmchen daran zugrunde gehen müssen. Das entspricht einer alten, auf Leuckart zurückgehenden Angabe, nach der das Trichinelleneiweiß bei solchen Wärmegraden gerinnt. Nach v. Ostertag gibt die Veterinärabteilung des Landwirtschaftsministeriums der Vereinigten Staaten von Nordamerika als Mindesttemperatur zur Abtötung der Trichinellen 58° C an. Wenn trotzdem manchmal nach Genuß gebratenen Schweinefleisches Trichinoseerkrankungen auftraten, so war eben das Fleischstück in seinem Kern nicht bis zur kritischen Temperaturhöhe durchgebraten worden.

Über Kälteempfindlichkeit der Trichinellen liegt heute eine große Zahl von Untersuchungen vor. Kühn hat angegeben, daß Winterkälte und Eiskelleraufenthalt die Trichinellen im trichinösen Fleisch schadlos ließe. Dagegen fanden nach v. Ostertags Darstellungen Bouley und Gibier, daß man durch Kälteaussetzung trichinöser Schinken auf —15 bis —20° C eine Unschädlichkeit der Parasiten erreichen könne, weil die Würmchen dabei abstürben. Eingehende Untersuchungen von Ransom (1) haben in diese Erscheinung Licht gebracht. In seinen ersten Versuchen setzte er trichinöses Fleisch einer Kälte von 0° F (= —17,8° C) 6 Tage lang aus; er fand dann unter 1000 toten Trichi-

nellen noch eine am Leben. In späteren Versuchen setzte er trichinöses Fleisch 2, 3, 6 und 7 Tage lang derselben Temperatur von  $= -17,8^{\circ}\text{C}$  aus. Mit so behandeltem Fleisch gefütterte Versuchstiere blieben frei von Trichinose. Dagegen wurden die Kontrolltiere trichinös, wenn das trichinellenhaltige Fleisch nur einer Kälte von  $11-15^{\circ}\text{F}$  ( $= -11,7$  bis  $-9,4^{\circ}\text{C}$ ) ausgesetzt war. Schmidt, Ponamares und Savellier stellten fest, daß  $0^{\circ}\text{C}$  das Leben der Trichinellen nicht schädigt; auch  $-6^{\circ}\text{C}$  wird vertragen;  $-9^{\circ}$  wirkten manchmal,  $-15$  bis  $-18^{\circ}\text{C}$  wirkten stets tödlich. B. H. Ransoms (2) fernere Untersuchungen ergaben:  $15^{\circ}\text{F}$  ( $-9,4^{\circ}\text{C}$ ) konnten in 23tägiger Einwirkung die Muskeltrichinen nicht abtöten;  $10^{\circ}\text{F}$  ( $= -12,2^{\circ}\text{C}$ ) nahmen nach 20tägiger Einwirkung den Trichinellen ihre Infektiosität;  $5^{\circ}\text{F}$  ( $= -15^{\circ}\text{C}$ ) ließen in wenigen Tagen die Mehrzahl der Muskeltrichinellen absterben. Der Tod der Trichinellen tritt sicher ein, wenn die Fleischstücke 20 Tage bei  $5^{\circ}\text{F}$  ( $= -15^{\circ}\text{C}$ ) aufbewahrt werden. Die Würmchen weisen dann ganz deutlich morphologische Veränderungen des ösophagealen Zellenkörpers, Pyknose der Zellkerne, anormale Körnelung ihres Protoplasmas auf usw. Die Geschwindigkeit des Gefrierens und Auftauens scheint dafür ohne Einfluß zu sein. Solche Trichinellen, die trotz starker Kälteeinwirkung am Leben geblieben waren, zeigten nach dem Auftauen innerhalb einer Woche keine Abnahme ihrer Lebensäußerung. (Ähnlich lesen sich Angaben von Railliet, von denen ich aber nicht sagen kann, ob sie nicht nur ein Referat der Ransomschen Untersuchungen darstellen.) Es sei schon hier angemerkt, daß man in Nordamerika auf Grund der Ransomschen Befunde die Gefriermethode zur Trichinellenabtötung des Schweinefleisches anwendet, und zwar für jenes Fleisch, das ungekocht verzehrt werden soll. Dabei muß also das Schweinefleisch 20 Tage lang einer Temperatur von  $-15^{\circ}\text{C}$  ( $= 5^{\circ}\text{F}$ ) ausgesetzt werden. Aber für den allgemeinen Konsum ist es sehr wesentlich, daß diese niedere Temperatur in den gewöhnlichen Kühlhallen der Großfleischereien keine Anwendung findet. Das übliche Gefrierfleisch ist bei  $12-15^{\circ}\text{F}$  ( $= -11$  bis  $-9,4^{\circ}\text{C}$ ) konserviert — und diese Kühlgrade reichen nicht aus, um die Trichinellen abzutöten. Es kann daher nicht wunder nehmen, daß man im gewöhnlichen amerikanischen Gefrierfleisch lebende Trichinellen gelegentlich antrifft (Feuereißer, v. Ostertag). Leyer hat ebenfalls die Einwirkung des Gefrierverfahrens auf die Lebensfähigkeit der Muskeltrichinellen untersucht, wobei er allerdings, was v. Ostertag mit Recht bemängelte, die Dicke der Fleischstücke außer acht gelassen, die er der Kälte aussetzte. So ist es wohl zu verstehen, daß in 10 Tage lang bei  $-10^{\circ}\text{C}$  gehaltenen Fleischstückchen die Trichinellen abstarben, wenn eben die Fleischproben recht dünn waren. Leyers Meinung, daß eine Kälte von  $-10^{\circ}$  in 14tägiger Dauer praktisch genüge für die Abtötung der Muskeltrichinellen im Schlachtfleisch, ist also sehr zweifelhaft und stimmt weder mit Ransoms Untersuchungen, noch mit den Erfahrungen am amerikanischen Gefrierfleisch überein. In der Tat fand auch Arnold Maas bei Anwendung von  $-14$  bis  $-19,5^{\circ}\text{C}$  erst nach 8 Tagen in der Tiefe der Hinterschenkelmuskulatur eines Schweines eine Abtötung der Trichinellen, während in 6 cm dicken Fleischriemen schon nach 4 Tagen das Leben der Parasiten erlosch; dagegen hat eine Einwirkung von  $-10^{\circ}\text{C}$  keine Abtötung der Trichinellen in so kurzer Zeit erreichen lassen. Auch Maas bestätigte, daß eingekapselte Trichinellen gegen Kälte widerstandsfähiger seien, als noch nicht verkapselte. Wenn



man also derartige Widerstandsproben der Trichinellenvitalität zu Zwecken der Nahrungsmittelhygiene machen will, muß man sich eines schon länger trichinösen Fleisches mit verkapselten Würmchen bedienen, um sicher zu gehen (Feuereißen, Maas). Ferner muß man die Dicke der verwendeten Fleischstücke in Rechnung setzen.

Was schließlich die Schädigung der Trichinellen durch Austrocknung anbelangt, so liegt hier eine äußerst praktische Frage vor, da man ja in der Wasserentziehung durch Salzung (Pökellung, Surung) und durch Räucherung (Selchung) ein vielgeübtes Mittel zur Hand hat, Fleisch auf lange Zeit hinaus vor der Zersetzung zu bewahren. Was die Empfindlichkeit der Trichinellen gegenüber solchen Maßnahmen betrifft, so sagt darüber v. Ostertag in seiner Fleischschau: „Die Wirkung des Salzens und Pökeln hängt von der Dicke der Fleischstücke und der Konzentration der Salzlake ab. Nach Fürstenberg soll bei kleinen Fleischstückchen bereits eine 10 tägige, nach Leuckart bei größeren Fleischstücken die 4wöchige Einwirkung von Salz zur Tötung der Trichinellen hinreichen. Gerlach traf aber im Fleisch, das 2 Monate in Pökellake gelegen hatte, neben geschrumpften noch lebende Parasiten an. Nach Blasius werden die Trichinellen in dickeren Fleischstücken erst nach 5 Monaten durch Pökellung getötet. Nach Colin sollen die Trichinellen im Fleisch nur bei einer starken und vollständigen Durchsalzung allmählich zugrunde gehen.“ Johne hat 1884 in Fütterungsversuchen mit trichinösem amerikanischen Salzfleisch bei den Versuchstieren Trichinose erhalten. Nach Beendigung des Weltkrieges ergab die Überschwemmung des deutschen Marktes mit gesalzenem und getrocknetem amerikanischen Schweinefleisch die Notwendigkeit, sich diesen Fragen erneut zuzuwenden; denn unter diesen Fleischsendungen waren ganz überraschend viele trichinös, eine Erfahrung, die man übrigens schon von der Kriegsvorzeit her über solche Auslandsfleischwaren besaß (Chatin, Froument, Johne, Duncker, Rievel und Janssen).

Hat man doch in Altona z. B. im August 1910 in 26 amerikanischen Pökelfleischstücken Trichinellen gefunden, im September 1910 waren es 29 trichinöse Stücke, welche unter dem Fleisch amerikanischer Herkunft beschlagnahmt wurden. Und Hamburg hat schon 1898 über den Schaubefund von Trichinellen in 563 amerikanischen Fleischstücken berichtet. Böhm (4) teilte 1910 mit, daß in Nürnberg unter 3015 amerikanischen Fleischstücken 0,4% trichinös waren, und daß diese Trichinose im Tierversuch positiven Fütterungserfolg erzielen ließ. Für die Nachkriegszeit hat uns Süskind mitgeteilt, daß von 2 566 310 Einführungsstücken amerikanischer Speckseiten, Schinken usw., welche in Hamburg, Dresden, Pirna, Hof, München, Stuttgart und Mannheim schauamtlich geprüft worden sind, 0,058% trichinös waren (vgl. auch die Ausführungen von Feuereißen und Hientzsch). Von Ostertag und Feuereißen ist es gelungen, mit verfüttertem amerikanischen Pökelfleisch, das nach dem Weltkrieg den Weg zu uns gefunden, im Tierfütterungsversuch Trichinose zu erzeugen. Junak (1) hat dagegen mit trichinösem Pökelfleisch, das einmal 6,4%, im übrigen 12—17% NaCl enthielt, kein Versuchstier durch Fütterung trichinös machen können<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Man muß übrigens in derlei Fütterungen erst das Fleisch durch langes Wässern in fließendem Wasser stark entsalzen, sonst gehen die Versuchstiere an schweren, durch die Salzaufnahme bedingten Darmschädigungen ein. (Janssen.)

Die Fütterungsversuche, welche Hientzsch mit amerikanischem Pökelfleisch angestellt, verliefen ganz negativ; allerdings handelte es sich da um Fütterung mit trichinösem Fleisch, dessen Salzgehalt zwischen 12,168 % und 16,97 % schwankte, sodaß der Untersucher mit Recht hierin den Grund der Abtötung der Muskeltrichinellen ersah. Raschke berichtet von negativem Fütterungsergebnis mit amerikanischen Schinkenstückchen, für die er eine weniger lang dauernde Konservierung angenommen hat.

Süskind hat in systematischen Untersuchungen über den Einfluß der Trockenpökellung auf die Lebensfähigkeit der Muskeltrichinellen folgendes festgestellt:

1. Es starben in etwa 2 cm dicken Fleischstücken 6 Wochen alte Muskeltrichinellen in 7—14 Tagen ab, wenn das Fleischstück mit einer dem 20. Teil seines Gewichtes entsprechenden NaCl-Menge gepökelt wurde. Verdoppelte man den Kochsalzgehalt, dann starben die Parasiten in 3—7 Tagen ab. Pökelte man das Fleisch nicht, dann waren seine Muskeltrichinellen noch nach 35 Tagen uneingeschränkt infektionstüchtig.

2. In einem etwa 1,7 cm dicken Fleischstück starben die Muskeltrichinellen zwischen dem 25. und 30. Tag ab, wenn das Fleisch mit einer dem 20. Teil seines Gewichtes entsprechenden NaCl-Menge trocken gepökelt wurde; verdoppelte man die Salzmenge, so starben die Muskeltrichinellen schon nach 3—7 Tagen ab.

3. Es starben 10 Wochen alte Muskeltrichinellen in einem 2,2 cm dicken Fleischstück zwischen 25 und 30 Tagen ab, wenn das Fleisch mit einer dem 20. Teil seines Gewichtes entsprechenden Kochsalzmenge trocken gepökelt wurde. Verdoppelte man die NaCl-Menge, dann erfolgte die Tötung der Trichinellen in 3—7 Tagen.

4. Bei starker Pökellung (10% Salzgehalt) ist das Alter der Trichinellen wenig maßgebend für den abtötenden Erfolg auf die Parasiten; bei schwacher Pökellung (5% Salzgehalt) werden junge Muskeltrichinellen früher angegriffen als alte eingekapselte. Das Verhalten verkalkter Trichinellen gegen Pökellung ist noch nicht bekannt, sie dürfte dem Einfluß des Kochsalzes länger widerstehen als diejenigen mit unverkalkten Kapseln.

Auch die Ausführungen von Kuppelmayr verdienen Beachtung. Er hat gefunden, daß die Übertragung von Trichinellen durch gepökelttes Schweinefleisch ausgeschlossen ist, wenn der Salzgehalt des Fleisches 13% beträgt. Durch Salpeterzusatz wurde die Pökellung, d. h. die Schädigung der Trichinellen, vielleicht in manchen Fällen beschleunigt; ob das aber allgemein gültig sei, blieb vorerst noch fraglich. Borzusatz zur Pökellake beeinflusste die Trichinellen nicht nachteilig; ja, Bor könne sie begünstigen, weil bei Borzusatz schon eine geringe Salzung genüge, das Fleisch als solches gut zu erhalten, wobei der zur Wurmabtötung nötige Salzgehalt eben nicht erreicht werde; so waren in einem Fleisch mit 5,46% Salzgehalt, das in einer 10proz. Salzlake mit 1% Borzusatz eingesurt worden war, noch nach 45tägiger Pökellung invasionstüchtige Trichinellen enthalten. Interessant ist, daß selbst in einer 20proz. Kochsalzlösung mit 1% Salpeterzusatz Fleischstücke (— wie dick?) 30 Tage lang liegen konnten, ohne daß alle Trichinellen abstarben; dabei soll das Fleisch einen Gesamtsalzgehalt von 12,51% erreicht haben.

Über den Stoffwechsel der Trichinellen ist sehr wenig bekannt. Flury, dessen Methode, Muskeltrichinellen zu isolieren, oben mitgeteilt wurde, hat es

unternommen, die chemische Zusammensetzung der Trichinellen zu enthüllen. Mikrochemisch, durch Färbung mit Bestschem Carmin, fand sich, daß die Trichinellen glykogenreich sind, während ihre Umgebung, d. h. die von ihnen heimgesuchte Wirtsmuskulatur glykogenarm erschien. Gegen Verdauungsfermente erwiesen sich die Trichinellen widerstandsfähig, ebenso gegen Säuren. Namentlich scheint es die äußere Hülle der Würmchen zu sein, welche sie so unangreifbar für Säuren macht. Flury beschreibt in dieser Hinsicht besonders jene Beobachtungen, die er machen konnte, wenn er konzentrierte Schwefelsäure bei Zimmertemperatur anwandte. „Die Tiere lassen sich stundenlang ohne irgendwelche Veränderung der Form oder des Aussehens darin aufbewahren; erst beim Erhitzen tritt Verkohlung ein. Auch konzentrierte Salpetersäure wirkt erst nach einiger Zeit ein. Hierbei verliert das Körperinnere zunächst seine Struktur, der Inhalt des Hautmuskelschlauches wird homogen, dagegen zeigt die äußere Hülle, wie bei der Einwirkung konzentrierter Schwefelsäure, keine deutliche Formänderung und wird erst nach längerem Verweilen in der Säure unter Gelbfärbung und Bildung von Gasbläschen in der Peripherie der Trichinelle langsam angegriffen. Beim Erhitzen platzen die Trichinellenkörper und es hinterbleibt nur eine Reihe von Fetttropfchen, die der Form der Trichinellenhülle entsprechend angeordnet liegen.“ Keratinartige Substanzen ließen sich in der Hüllsubstanz der Trichinellen nicht mit Sicherheit feststellen. Kocht man Trichinellen im Wasser, so entweicht Ammoniak. Kupfermannit wurde von der Kochflüssigkeit nicht reduziert; auch gab die Kochflüssigkeit keine Biuretreaktion. Zerstörte er aber die Trichinellen durch heiße Kalilauge, dann fand Flury die Biuretreaktion und die Xanthoproteinprobe positiv. Auch Lipoidstoffe finden sich in den Trichinellen; man kann dies schon an einer in dünnen Gefrierschnitten durch trichinösen Muskel manchmal auffallenden, leicht rotgelben bis gelbgrauen Färbung der Trichinellenleiber mit Sudan-III-Farbe erschließen. Flury fand unter den fraglichen Lipoiden unverseifbare Stoffe, welche mit Chloroform und Schwefelsäure ähnliche Farbreaktionen ergaben als die des Cholesterins. Wenn Flury Trichinellen mit HCl kochte, erhielt er eine Substanz, welche Kupfermannitlösung reduzierte und wahrscheinlich aus Glykogen entstandener Traubenzucker war. In diesem Ergebnis glaubt Flury die Bestätigung der aus Untersuchungen des trichinösen Muskels gewonnene Anschauung aussprechen zu dürfen, daß die Trichinellen glykogenreiche Tiere seien; er ersieht in diesem Verhalten auch gewisse physiologisch-chemische Beziehungen zu anderen Darmhelminthen.

Aus seinen physiologisch-chemischen Untersuchungen an Trichinellen und an den Organen trichinöser Versuchstiere schloß Flury, daß die Trichinellen während der kurzen Periode ihrer überaus schnell verlaufenden Entwicklung, wie andere Parasiten, einen außerordentlich hohen Bedarf an Nahrungsstoffen hätten, daß ferner dieser Stoffwechsel im wesentlichen aus der Aufnahme und aus dem Abbau von Kohlehydraten bestünde. Die jungen Trichinellen suchten die Muskulatur wegen des dort günstigen Glykogengehaltes auf, der ihrem Bedürfnis zusage; diese Erklärung sei plausibler als jene andere Annahme, die Trichinellen blieben sozusagen wegen der Enge des Muskelcapillarsystems in der Muskulatur stecken oder hängen. Ja, ich möchte diese letzte Annahme geradezu als töricht bezeichnen — und zwar deshalb, weil die Jungtrichinellen in der Tat

ja gar nicht im Muskelcapillarsystem verharren, sondern aus den Blutcapillaren in die Muskelfasern einwandern. Infolge Mangels an Sauerstoff, sagt Flury, beruht der Stoffwechsel der Trichinellen auf fermentativen (anoxybiotischen) Prozessen; er führe zur Ausscheidung unvollständig abgebauter Endprodukte, unter denen freie Fettsäuren vorherrschten. Vermutlich handelte es sich hierbei — wie beim Stoffwechsel von *Ascaris* — um eine Art von Buttersäure- und Baldriansäuregärung. Die mit dem Eindringen und der Entwicklung der Trichinellen in den Muskeln gebildeten Stoffe verursachten in den befallenen Fasern und deren Umgebung schwere Schädigungen, zu denen dann noch weiter die Zerfallsprodukte des Muskels selbst beitrügen. Über diese Eigentümlichkeiten des trichinös erkrankten Muskels wird in einem späteren Abschnitt zusammen mit der Übersicht über das Ergebnis der physiologisch-chemischen Untersuchung der übrigen Organe und der Ausscheidungen Trichinosekranker gehandelt werden.

Die Beobachtung schwerer menschlicher Trichinosen ließ den Gedanken fassen, daß bestimmte Einzelheiten des Krankheitsverlaufes durch biochemisch wirksame, geradezu giftige Trichinellenstoffe ausgelöst würden. Ehrhardt schob die Muskelveränderungen der Trichinösen auf ein Trichinellengift ganz im Sinne von Metschnikoff. Nonne und Höpfner wollten so die Trübung des Sensoriums und die Delirien der Trichinösen erklären, eine Anschauung, welcher Knorr zustimmte, der unter meiner Leitung als erster bei einem trichinösen Mann Zeichen meningealer Entzündung beschrieben hat. Wir werden später dartun, daß den cerebralen, klinischen Anzeichen beträchtliche morphologische Hirnänderungen zugrunde liegen. Friedrich hat die Störung des Allgemeinbefindens, das Gesichtsoedem und das hohe Fieber bei der akuten Trichinose durch Toxine erklärt, Stäubli die schwere Wirkung akuter Trichinelleninfektion bei Versuchsratten, welche so gerne der Darmtrichinose erliegen. Man war daher bestrebt, spezifische Trichinellengifte zu finden, welchen man so stark krankmachende Wirkung zuschreiben wollte. Die Vergiftungsnatur der Trichinose ist noch von zahlreichen anderen ausgesprochen worden (Reuter, Flury, Blank usw.).

Der erste, der versuchte, dieser Frage näher zu kommen, war Hoyberg. Auf Grund von Rattenversuchen, denen er Serum trichinöser Tiere einverleibte, kam er aber zum Ergebnis, daß das Blut der trichinösen Tiere keine so leicht faßbaren Toxine enthalte. Hoyberg injizierte etwa soviel Serum trichinöser Ratten, als etwa  $\frac{1}{20}$  bis  $\frac{1}{40}$  des Körpergewichtes dieser Tiere ausmachte. Stäubli hat an diesen Versuchen Kritik geübt und in Hoybergs Arbeit Angaben über den Grad und die Schwere der Rattentrichinose vermißt. Es scheint in der Tat von vornherein nicht sehr wahrscheinlich, daß die fraglichen Giftstoffe von leicht infizierten Tieren gewonnen werden können.

Die von Romanowitsch zur gleichen Frage vorgenommenen Untersuchungen sollen ein geradezu entgegengesetztes Ergebnis gehabt haben. Er war der Ansicht, es müßten sich zu irgendeiner Zeit im Blutserum des mit Trichinellen infizierten Tieres toxische Stoffe finden, wenn die Trichinellen überhaupt Toxine bereiten würden. An Ratten und Meerschweinchen stellte er seine Beobachtungen an und glaubte unter 40 Fällen 9 mal den positiven Toxinnachweis im Blutserum erbracht zu haben. Seine Methode bestand in folgendem Vorgehen: Er machte

Meerschweinchen trichinös, entnahm ihnen Blut und spritzte 24 Stunden später das daraus gewonnene Serum, und zwar 4—6 ccm auf 1 kg Lebendgewicht, subcutan gesunden Meerschweinen oder Ratten ein. Dabei sollen schwach trichinöse Tiere nur ein schwach wirksames Serum ergeben haben. Die so eingespritzten Tiere hätten nach der Injektion des Serums der trichinösen Tiere folgende Krankheitszeichen erkennen lassen: Mattigkeit, Gähnen, Zittern, Kaumuskelkrämpfe, Dyspnöe, Durchfälle, Abmagerung, ja, schließlich sei der Tod bei 7 Tieren der positiven Reihe innerhalb von 2—25 Tagen eingetreten, während zwei weitere Tiere sich hätten erholen können. Die Leichenöffnung der gestorbenen Tiere hätte Darmhämorrhagien, namentlich im Dünndarm, Hyperämie der Bauchgefäße und des Herzens, Petechien am Bauchfell, Blutungen in den Lungen ergeben. All seine Befunde faßte Romanowitch in mehreren Sätzen zusammen, welche sich in der Arbeit meines Mitarbeiters Gastel mit folgendem Wortlaut übersetzt vorfinden:

1. Das Serum trichiniger Meerschweinchen und Ratten wirkt giftig.
2. Die Giftigkeit des Serums der infizierten Meerschweinchen steht im Verhältnis zu der Intensität der Infektion mit Trichinellen.
3. Die Empfindlichkeit für die Gifte ist individuell verschieden.
4. Tiere, die die Infektion überleben, zeigen ganz außerordentliche Magerkeit.
5. Die Giftigkeit des Serums kann 9 Tage nach der Infektion beginnen und bis 6 Wochen nach der Infektion anhalten.
6. Vergiftet man weiterhin Tiere, die nach schwacher Infektion am Leben geblieben sind, mit relativ wenig trichinösem Fleisch, so sterben die Tiere, weil zu dem durch die Injektion einverleibten schwachen Gift noch das durch die Trichinellen produzierte hinzukommt.

Auf meine Veranlassung und unter meinen Augen hat Max Gastel<sup>1)</sup> diese Untersuchungen an Meerschweinchen wiederholt, wobei aber durch Zählung der Trichinellen in 0,025 g des zur Infektion dienenden trichinösen Fleisches ein Anhaltspunkt für die Schwere der Infektion gewonnen wurde. Je nach dem Ergebnis der Zählung wurden größere oder kleinere Mengen des trichinösen Fleisches zur Fütterung der Versuchstiere verwendet, um ja schwere Trichinosen zu erzeugen. Gastel achtete auf das klinische Verhalten seiner Tiere, da wir gefunden hatten, daß die Dichte der Trichinelleninvasion in den Muskel, wie man sie im histologischen Schnitt wohl beurteilen kann, nicht ein absoluter Gradmesser für die Schwere des Reaktionsverhältnisses zwischen Trichinellen und Trichinellenwirt sein muß; gleichwohl ist die histologische Untersuchung der Muskeln eines jeden Meerschweinchens, dessen Blut zur Prüfung toxischer Substanzen verwendet worden ist, durchgeführt worden, um auch hier noch einmal einen Beleg für die hochgradige Trichinose zu gewinnen. Das Blut der hochtrichinösen Tiere wurde zwischen 13—30 Tagen nach der Trichinellenfütterung steril gewonnen; nach seiner Gewinnung wurde es zentrifugiert und das Serum in sterilen Gläschen aufbewahrt, um 24 Stunden nach der Entblutung im Verhältnis 5 ccm auf 1 kg Lebendgewicht dem neuen Versuchstier subcutan eingespritzt zu werden. Die Versuchstiere wurden fortlaufend gewogen. Gastel hat seine Versuche in 7 ausführlichen Reihen an 51 Meerschweinchen und 14 Kontrolltieren vorgenommen.

<sup>1)</sup> Dieser außerordentlich hingebende Arzt ist leider dem Weltkrieg zum Opfer gefallen, ebenso wie mein Freund und Mitarbeiter Alphons Bittner, dessen große Untersuchung der Blutverhältnisse bei entmilzten trichinösen Tieren in mancher Hinsicht bedeutungsvoll geworden ist.

Die ausgedehnten Versuche Gastels führten nicht zu dem von Romanowitsch gemeldeten Ergebnis. Obwohl die Trichinellenfütterung so hochgradig war, daß in den 5 letzten Reihen Meerschweinchen, die er als Kontrolltiere benützte, also nicht entblutete, spontan an der schweren Trichinose verendeten, ergab sich keine Giftigkeit des Blutes der Trichinellenträger gegenüber anderen Versuchstieren. Auch die Angabe von Romanowitsch konnte Gastel nicht bestätigen, daß Tiere, die mit dem Blutserum trichinöser Meerschweinchen vorbehandelt wurden, einer folgenden, nur leichten Trichinelleninfektion eher erliegen sollten, daß also gewissermaßen sich die Giftwirkung der Trichinellen zu der Giftigkeit des eingespritzten Serums addieren würde. Übrigens ergaben auch hämatologische Untersuchungen in einigen Fällen an den mit Trichinoseblutserum eingespritzten, trichinellenfreien Tieren keine Eosinophilie oder sonstige ungewöhnliche Befunde. Wir haben aus diesen im Jahre 1912 ausgeführten Versuchen geschlossen, daß die Mitteilung von Romanowitsch nicht auf ein so einfach greifbares Bluttoxin infolge der Trichinelleninvasion schließen lassen könne, und daß die klinischen Erscheinungen der Trichinose in ihrer biochemischen Wirkung weiterhin der Klärung bedürften.

Die weitere Angabe Romanowitschs, daß von dreien seiner trichinösen Tiere auch der Harn giftig gewesen sei, vermögen wir nicht auf Trichinellengifte zu beziehen, da sich in den Nachuntersuchungen die ganze Reihe seiner Beobachtungen nicht hat bestätigen lassen. Der bakteriologisch kundige Leser könnte vielleicht einwerfen: „Die Trichinellen, die Romanowitsch verwandt hat, mögen giftkräftiger gewesen sein!“ Ich antworte darauf, daß man bis heute über Stammesunterschiede verschiedener Trichinellen ebensowenig als etwa über Virulenzschwankungen bei Trichinellen weiß, d. h. man hat darüber nicht die allergeringsten Erfahrungen zur Hand.

Fuchs hat gelegentlich einer Trichinoseepidemie in Erlangen Meerschweinchen 2 ccm und 5 ccm Blutserum von Trichinosekranken eingespritzt; er fand dann eine Zunahme der eosinophilen Leukocyten dieser Meerschweinchen. Diese Zunahme blieb aus, wenn er den Tieren Blutserum gesunder Menschen einverleibt hatte. Man darf auch daraus nicht auf unmittelbare Trichinellenstoffe im Blutserum der Trichinösen schließen.

Auch Glaeser hat sich mit dem Problem der Toxinabscheidung durch Trichinellen befaßt. Er zerzupfte trichinöse Muskel in einem Uhrschälchen unter Beigabe von Kochsalzlösung; dadurch wurden die Trichinellen frei. Das NaCl-Extrakt ließ er 1 Stunde bei 37° stehen, zentrifugierte dann und spritzte die überstehende Flüssigkeit in Gaben von 0,1 und 0,2 ccm zwei Mäusen ein; diese zeigten Lähmungen und starben nach 12—24 Stunden, während Kontrolltiere am Leben blieben. Die Lähmungserscheinungen waren sehr schwer; die Tiere lagen mit ausgestreckten Hinterbeinen auf der Seite; nötigte man die Mäuse dazu, dann reagierten sie mit äußerst langsamer Beinbewegung; brachte man die Mäuse in normale Lage, so fielen sie nach einigen schwachen Bewegungsversuchen wieder auf die Seite. (Bakterielle Untersuchung ergab Ausschluß jeder Bakterienwirkung.) Ein weiteres Versuchstier blieb jedoch ganz ohne Erscheinungen, ein anderes starb später ohne Lähmungen. — Glaeser ließ nun die gleichen zum ersten Versuch verwendeten isolierten Trichinellen wiederum 24 Stunden in neuer Kochsalzlösung stehen, schüttelte auf,

zentrifugierte ab und spritzte den Abguß Mäusen ein. Diese zeigten keine Lähmungen; gleichwohl starben 2 Tiere 2 und 5 Tage später. — In einem dritten Versuch wurden die gleichen Trichinellen noch einmal mit NaCl-Lösung übergossen, 24 Stunden in den Eisschrank, dann 2 Stunden in den Brutschrank bei 37° gestellt; 50—60% der Trichinellen erwiesen sich davon noch als lebendig; alsdann brachte Glaeser die Aufschwemmung wieder 18 Stunden in den Eisschrank, um sie abermals weitere 5 Stunden bei 37° zu erwärmen; den nun abzentrifugierten Abguß spritzte Glaeser in Gaben von 0,1 und 0,2 ccm zwei Mäusen ohne allen Erfolg ein. Glaeser erkennt selbst an, daß diese seine Versuche keine abschließende Beurteilung zulassen; es fehlten die Kontrolleinspritzungen mit reinem Muskelextrakt vom trichinösen Tier; denn es ist anzunehmen, daß die Wirkung der erst eingespritzten ersten Fraktion auf die in der ersten NaCl-Lösung enthaltenen Muskelstoffe nicht auf reine Trichinellenstoffe zu beziehen war, man müsse daher die erste Fraktion erst zentrifugieren und die Trichinellen solange in NaCl-Lösung aufwirbeln und wieder ausschleudern, also waschen, bis eine reine Trichinellenaufschwemmung vorliege; nun erst soll ein Aufenthalt im Brutschrank folgen, und dann müßte der Abguß des Zentrifugats Versuchstieren eingespritzt werden. Würde man so ein wirksames Trichinellenextrakt erhalten, könnte man daran denken zu versuchen, ob man damit nicht durch ganz gering bemessene und dann langsam steigende Einverleibung in Versuchstiere eine Immunsierung zu erreichen vermöge, welche der späteren tödlichen Extraktgabe oder einer trichinösen Fleischfütterung die Spitze abbräche. Obwohl Glaeser solche Arbeitsaufgaben erwägt und als der Prüfung wert bezeichnet, meint er schließlich: „Eine vollkommene Immunisierung gegen Trichinose dürfte wohl unmöglich sein.“

Dem Gedanken der Immunstoffbildung bei trichinösen Tieren ist bereits Romanowitsch nachgegangen, ohne daß es ihm gelungen wäre, ein positives Ergebnis zu erreichen. Auch Stroebel hat sich mit diesem Problem beschäftigt. Er versuchte, mittels Komplementablenkung den Nachweis von spezifischen Trichinellenstoffen zu erbringen. Stroebel stellte sich zunächst im Sinn des Hauser-Merkelschen Verdauungsversuches einen Vorrat von Trichinellen her. Er zerkleinerte trichinöses Fleisch, das von Fascien nach Möglichkeit befreit war, und versetzte es mit Pepsinsalzsäure. Dabei achtete er darauf, daß von Zeit zu Zeit wieder Salzsäure zum Gemisch gesetzt wurde, weil eine rasche Bindung derselben eintritt. Nach 1—2tägiger Verdauung, bei kleinen Mengen vielleicht schon früher, ist die Verdauung genügend. Man zentrifugiert nun die Verdauungsflüssigkeit ab und wäscht den Bodensatz mehrmals, um ihn vom Pepsin zu befreien. Im Rückstand finden sich sodann massenhaft freie, teilweise aufgerollte, im übrigen gut erhaltene Trichinellen neben Muskelresten. Diese ganze Masse kann man trocknen und konservieren. Um das Antigen herzustellen, zerrieb Stroebel 200 mg dieser Trockensubstanz feinstens im Mörser, setzte dann 5 ccm  $\frac{1}{10}$  Normal-Natronlauge zu und hydrolysierte 4 Stunden im Brutschrank; er erwartete, daß sich dabei die Trichinellen lösen würden, was aber nur unvollkommen gelang, wie die mikroskopische Kontrolle lehrte. Das wäre also Stroebels Extrakt I. — Später verwandte er ein Extrakt II, das er mit stärkerer Lauge unter Antiforminzusatz herstellte, wobei das Gemisch 24 Stunden im Brutschrank gehalten und dann mit Salzsäure genau neutrali-

siert und filtriert wurde. Dieses Antiforminextrakt (II) hielt sich im Eisschrank ohne Zusatz 14 Tage wirksam. — Ein alkoholisches Extrakt (III) aus Trichinellenmaterial und ein alkoholisches Echinokokkenextrakt (IV) ergaben mit Blut trichinöser Tiere keine Reaktion.

Als Antisera verwendete Stroebel neben einigen menschlichen Trichinosen-seren solche von trichinösen Kaninchen oder Meerschweinchen in einer konstanten Dosis von 0,1 ccm (in 1 ccm Kochsalzlösung  $\frac{1}{10}$  ccm Serum). Als Komplement diente eine 5proz. Verdünnung von frischem Meerschweinchenserum in der Dosis 1 ccm. Als hämolytisches System wurde eine 5proz. Hammelblutkörperchenaufschwemmung und ein entsprechendes, inaktives Hämolsin in dreifach wirksamer Dosis zur Verwendung gebracht. — Im Versuch ließ Stroebel das trichinöse Antigen-Antikörpersystem mit dem Komplement 1 Stunde im Brutschrank, gab dann das hämolytische System zu und las nach weiterem  $\frac{3}{4}$ stündigem Aufenthalt im Brutschrank das Ergebnis ab. Mehrfach machte sich starke Nachlösung bemerkbar. Extrakt I erwies sich weniger wirksam als Extrakt II. Man fand damit bei Kaninchen, welche  $\frac{1}{4}$  Jahr vorher mit trichinösem Material stark infiziert waren, eine positive Reaktion, während sie negativ ausfiel bei einem vor 14 Tagen infizierten Tier; mit einem Extrakt II dagegen reagierte auch dieses Kaninchen positiv, ebenso wie ein 10 Wochen vorher infiziertes Meerschweinchen. Es ergab sich also, daß man mit der Komplementbindungsmethode zum mindesten in einem Teil der Fälle Trichinose diagnostizieren kann. Die wirksamen Antikörper scheinen nach 14 Tagen noch nicht, nach 10 Wochen jedoch deutlich nachweisbar zu sein. Die Reaktion ist nach Stroebel anscheinend spezifisch. 3 Sera von Menschen, welche  $1\frac{1}{2}$  Jahre vorher Trichinose überstanden hatten, ergaben ebenfalls eine positive Reaktion — und zwar lange nach der Infektion. Dagegen war es unmöglich, mit ihnen eine Präcipitinreaktion zu erhalten.

Müller benützte die gleichen Seren der Trichinosekranken und auch das zu den Versuchen Stroebels verwendete Antigen, um die Weichhardtsche Epiphaninreaktion vorzunehmen, wobei er im Gegensatz zu normalen Seren ein positives Ergebnis erhielt (Stroebel). Über die Natur der die positive Epiphaninreaktion veranlassenden Stoffe kann Stroebel keine Auskunft geben.

1921 hat Offenbacher unter Proskauer die Komplementbindungsversuche bei Trichinose wieder aufgenommen. Strauss berichtet darüber in seiner Arbeit über Trichinosis (Berl. klin. Wochenschr. 1921). Die Methodik von Stroebel, trichinöses Fleisch zu verdauen, erwies sich aber als unpraktisch, weil sich mit dem Fleisch auch die Trichinellen auflösten. Offenbacher stellte darum ein Antigen her, indem er fein zerriebenes trichinöses Fleisch in Alkohol macerierte. Mit diesem Extrakt erhielt er am Blutserum eines lange Zeit schwer trichinös erkrankter Menschen ein positives Ergebnis, während drei andere Fälle negativ reagierten. Strauss hält gleichwohl die Komplementbindungsreaktion für beachtenswert; es müsse aber die Herstellung eines guten Antigens erst noch ausprobt werden.

## II. Wirtstiere der Trichinellen.

Bekanntlich ist nicht von Anfang an das Schwein als Wirtstier der Trichinellen im Mittelpunkt des Interesses gestanden, das man an dieser Frage nimmt. In der Katze (Herbst 1845) wurden die Parasiten früher als im Schwein (Leidy



1847) gefunden. Herbst konnte 1850 einen Hund, weiterhin einen Dachs und wiederum zwei Hunde infizieren. Leuckart war sehr frühzeitig das Vorkommen der Trichinellen bei Muriden bekannt und er hat später neben Virchow — den Ratten hauptsächlich eine Rolle als Arterhalter der Trichinellen zugesprochen. Dagegen hat sich 1860 Zenker mit sehr beachtenswerten Gründen für die große Rolle ausgesprochen, welche das Schwein als Wirt der Trichinellen spielt. Und vor allem tat er dar, eine wie gefährliche Rolle dem trichinösen Schwein für den Menschen zukommt.

Heute sind eine größere Reihe von wilden Tieren und von Haustieren als Trichinellenwirte bekannt. In der 6. Auflage des 1. Teiles der tierischen Parasiten des Menschen von Max Braun und Otto Seifert finden sich aus Brauns Feder als Wirtstiere genannt: „Hausratte (*Mus rattus*), Wanderratte (*M. decumanus*), Hausschwein (*Sus scrofa dom.*), Wildschwein (*Sus scrofa ferox*), Haushund (*Canis familiaris*), Fuchs (*Canus vulpes*), Dachs (*Meles taxus*), Iltis (*Putorius foetidus*), Marder (*Mustela foina*), Waschbär (*Procyon totor*), Nilpferd (*Hippopotamus*), Katze (*Felis dom.*), Eisbär (*Ursus maritimus*) und der amerikanische ‚Grizzly‘; künstlich wurden Trichinellen durch Verfütterung encystierter Stadien übertragen auf Hund, Maulwurf (*Talpa europaea*) Maus (*Mus musculus*), Igel (*Erinaceus europaeus*), Hase (*Lepus timidus*), Kaninchen (*Lepus cuniculus*), Hamster (*Coicetus vulgaris*), Schaf, Kalb, Pferd u. a. Am leichtesten zu infizieren sind Mensch, Schwein, Ratte, Maus, Meerschweinchen, Kaninchen; weniger leicht Schaf, Kalb, Pferd; schwerer Katze, Hund, Dachs. Trichinellen können auch im Darm von Vögeln (Huhn, Taube, Ente) zur Geschlechtsreife gebracht werden, aber die Jungen siedeln sich nicht in der Muskulatur an, sondern werden mit den Faeces ausgestoßen; von Kaltblütern sowie von Insekten (*Musca vomitoria*) werden encystierte Trichinellen, ohne daß sie eine Änderung erfahren, wieder mit den Faeces entleert; doch sollen sie sich entwickeln, wenn sie nachträglich, z. B. an Kaninchen verfüttert werden.“

Obwohl Leuckart auf der einen Seite die Ratten, Zenker auf der anderen Seite das Schwein als hauptsächlich arterhaltenden Wirt der Trichinellen benannte, dürfte Braun mit der Meinung recht haben, daß beide Forscher nicht etwa der Ansicht von einer universellen Bedeutung gerade jeweils der einen Tierart für die Erhaltung der Trichinellen gehuldigt. Keiner von ihnen — übrigens auch Braun selbst nicht — hat behauptet, daß nicht ein Übergang von einem der beiden artlich verschiedenen tierischen Wirte auf den anderen, ja auf dritte und vierte in Frage stehende Wirtstierarten vorkommen könne. Gleichwohl ist ein Streit um die Frage entbrannt, ob man der Ratte, oder dem Schwein die Hauptrolle als Wirt der Trichinelle zuerkennen müsse — keine ganz müßige Frage, wenn man an die praktische Trichinellenabwehr denkt. Gg. B. Gruber hat jüngst zur Frage der Trichinellenwirte erneut Stellung genommen. Seinen Ausführungen entsprechen die folgenden Darlegungen:

Rudolph Leuckart hat sich für die Ratte als den eigentlichen Wirt der Trichinellen ausgesprochen; Leuckarts Gründe sind nach Stäubli so zusammengefaßt: Es seien die Ratten durch ihre Häufigkeit und allgemeine Verbreitung, durch ihr scharenweises Beisammenleben an unreinen Orten, besonders auch an Orten mit Fleischabfällen, durch ihre Gefräßigkeit und ominöse Lebens-

weise zur Aufnahme und zum Umtrieb der Trichinellen geeignet; die Infektion der Schweine wäre mehr ein Zufall, der in der Lebensgeschichte der Trichinellen im großen und ganzen eine nur untergeordnete, durch seine Folgen für den Menschen allerdings gelegentlich eine verhängnisvolle Rolle spiele. Zenker dagegen vertrat die Anschauung, daß Katzen, Ratten usw. genau so wie der Mensch die Trichinellen von dem Schwein bezögen, das sich deshalb immer wieder mit Trichinellen infiziere, weil man in Schweinezüchtereien, besonders in Abdeckereien das Fleisch gefallener Tiere — also auch trichinöser Schweine — als Nahrungsmittel für die Schweinemast benütze. Wenn man in Schlachthäusern trichinellenhaltige Ratten finde, sei das ein Zeichen für das Vorkommen geschlachteter, trichinöser Schweine. Diese Anschauung hat Zenker gegründet auf Untersuchungen von Ratten, die in Schlachthäusern, Abdeckereien und sonstigen Örtlichkeiten verschiedener Gegenden Sachsens, Bayerns, Württembergs und Österreichs gefangen worden waren. Unter 704 Ratten fanden sich 59 = 8,4% als Trichinellenträger. Das war auffallend viel. Allein, als Zenker eine Scheidung seines Materials nach der Örtlichkeit des Rattenfanges anstellte und nun die Zahl der Trichinellenträger berechnete, ergab sich, daß

von 208 Ratten der Abdeckereien . . . . .	22,1%
von 224 Ratten der Schlächtereien . . . . .	5,3%
von 272 Ratten aus anderen Örtlichkeiten . . .	0,3%

Trichinellen aufzuweisen hatten. Also mußte gerade in den Abdeckereien die Hauptquelle für Trichinelleninfektion gewesen sein. Die ergiebigste Quelle für Trichinoseverbreitung wäre natürlich zu suchen im Fleisch von trichinösen Tieren, welche vom Abdecker zerteilt und zu Fütterungszwecken verwertet, anstatt vollständig vernichtet wurden. Zenker hat die Abdeckereien, in denen Schweine gezüchtet werden, als die allerraffiniertesten Trichinellenschweinezüchtungsanstalten bezeichnet. Zenkers Untersuchungen, die schon 1871 veröffentlicht sind, erscheinen außerordentlich gründlich. Sie sind gestützt auf die Mitarbeit zahlreicher Forscher, deren Meinung oder Anteil in dem lesenswerten Aufsatz „Zur Lehre von der Trichinenkrankheit“ im Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 8, S. 387, genau zu ersehen ist.

Ein Punkt ist aber vielleicht bei Zenkers klassischen Ausführungen zu wenig berücksichtigt worden. Die Ratten, welche als Trichinellenwirte in Frage kommen und gerade im Bereich der Abdeckereien in ganzen Kolonien angetroffen worden sind, offenbarten sich als Hausratten (*Mus rattus*) und als Wanderratten (*Mus decumanus*). Auf den Umstand, daß Wanderratten in Frage kommen, legt Braun, welcher der Leuckartschen Anschauung huldigt, ein besonderes Gewicht. Wir kennen die Ratte als ein äußerst intelligentes Tier. Sobald sie vergrämt ist, wandert sie ab. Man könnte nun denken, daß die in den Wasenmeistereien und Schlächtereien infizierten Ratten, denen von je mit Hunden, Katzen, Fallen und Giften (im ganzen ziemlich erfolglos) nachgestellt wurde, den Platz ihres bisherigen Aufenthalts wechselten. Dann würden trichinöse Ratten auch an anderen Orten auftreten als im Arbeitsbereich des Fallmeisters, und würden den mit Rattenfang sich abgebenden Tieren gefährlich werden können. Diesen Gedanken hat Böhm neuerdings wieder öfter ausgesprochen.

Zenkers Untersuchungsmaterial ist groß genug, um zu zeigen, welche unerhörte Tragweite Abdeckereien, die zugleich Schweinezüchtereien sind, für

die Erhaltung der Schweine- und der Rattentrichinose haben. Es ist aber nicht groß genug und zu einseitig, die andere Frage auszuschließen oder zu verneinen, nämlich die Frage, ob den Ratten eine wesentliche Rolle als Generationserhalter der Trichinellen zuerkannt werden muß. Um diese Frage, die den Zoologen wie den Hygieniker interessiert, zu beantworten, müßte die Anfälligkeit der Ratten an vielen Tausenden von Tieren der verschiedensten Fangorte geprüft und mit der Anfälligkeit der am gleichen Ort geschlachteten Schweine und dem Vorkommen menschlicher Trichinose verglichen werden. Wir haben angefangen, dieser Aufgabe näher zu treten, allein die Hoffnung, sie völlig, wie es sich gehörte, durchzuführen, ist sehr unsicher, weil zwar Ratten genug in Städten und Land vorhanden sind, auch gefangen werden, weil sie aber als unangenehme Tiere möglichst schnell beseitigt und nicht auf Parasiten untersucht zu werden pflegen.

Hier kommt nun eine andere Frage herein, deren Beantwortung von Wichtigkeit ist, will man in der Untersuchung der Rolle der Trichinellenwirte klarer sehen, nämlich die Frage nach dem Ansteckungsvorgang und Ansteckungsmaterial, das nicht für alle Verhältnisse ganz gleichartig zu sein braucht. Die vollkommen lückenlose Behandlung dieser Angelegenheit bedeutete förmlich eine Wiederholung der Erforschung der Trichinellennaturgeschichte selbst. Man kennt die Rolle der Muskeltrichinellen oder des trichinösen Muskelfleisches als Verursacher neuer Trichinose genau und sehr lange. Die Frage, ob auch der Kot trichinöser Menschen und Tiere infizieren könne, ist bis in neueste Zeit untersucht worden. Und die neueren Erfahrungen lehren, daß selbst allerjüngste Muskeltrichinellen nicht unter allen Umständen zur sicheren Übertragung der Trichinose im Fütterungsversuch geeignet sein müssen; darauf mögen z. B. manche fehlschlagende Versuche beim Hund zurückzuführen sein, worauf später noch einzugehen sein wird.

Übrigens ist die Annahme, welche schon Virchow in Frage stellte, daß durch den Kot trichinöser Menschen oder Tiere die Trichinelleninfektion gerade bei den omnivoren Tieren verbreitet werden könnte, auch heute noch nicht unbedingt im negativen Sinn abgetan, wie man etwa annehmen könnte, wenn man sich Stäublis Ausführungen absolut anschließen würde. Man muß zweifellos bei Beurteilung dieser Frage recht vorsichtig sein. Zuzugeben ist, daß die Trichinellenverbreitung durch Kotverzehrung keine große Bedeutung haben kann. Es sei übrigens angemerkt, daß Virchow der Theorie von der Übertragung der Trichinellen durch Koprophagie, wie das Leuckart und er im Tierexperiment versucht hatten, selbst schon sehr kritisch gegenüberstand und über den positiven Erfolg Leuckarts in solcher Beziehung sagte: „... es wäre wohl möglich, daß der Versuch Leuckarts nur eine geringe Bedeutung für die Erklärung des natürlichen Hergangs bei der Ansteckung hätte, und daß die letztere in der Regel auf andere Art vor sich ginge. Nicht bloß bei Durchfällen, sondern auch bei gewöhnlichen Darmentleerungen der Menschen finden sich meistens zahlreiche, nichtverdaute Muskelstückchen, und es ist daher zu vermuten, daß mit diesen auch Trichinen abgehen, welche noch nicht eingekapselt sind.“ Dieser Einwand Virchows trifft das Richtige. Auch wir haben im Darminhalt von Tieren 2—3 Tage nach starker Trichinellenfütterung solche noch eingekapselte und aufgeringelte Trichinellen unschwer nachweisen können. Diesen Befund be-

stätigten ferner ebenso v. Ostertags Forschung, als Raebigers Versuche. Raebiger konnte in der Tat zeigen, daß Schweine, welche Ausscheidungen trichinöser Ratten gefressen hatten, selbst trichinös wurden. Gegen die Kraft der Überzeugung eines solchen Versuches kann man nicht einfach verneinend anerkennen. Aber es fragt sich, ob immer, ob langdauernd oder nur vorübergehend die Infektiosität des Kotes trichinöser Ratten gegeben ist. Die einschlägigen Versuche ließen erkennen, daß diese Ansteckungsfähigkeit nur für die ersten Stunden und Tage nach der Aufnahme des trichinösen Muskelfleisches gegeben sein kann. Schon Cohnheim wies nach, daß Ausscheidungen der trichinösen Menschen nach den allerersten akuten Durchfällen das Schwein nicht zu infizieren vermögen. Darin sind Stäublis Versuche und die von Glaeser nicht anzufechten, daß lediglich Darmtrichinen oder Rattenleichen mit Darmtrichinose, an gesunde Tiere verfüttert, keine Muskeltrichinose bei dem so infizierten Tiere erzeugen.

Zu eng ist die Auffassung, welche Stäubli vertrat, daß im allgemeinen die Ratten der Darmtrichinose erlügen, daß sie keine Muskeltrichinose erlebten, weil sie schon vorher zugrunde gingen. Dagegen spricht einfach schon die Erfahrung, daß man Muriden bei vorsichtiger Fütterung dauernd trichinös machen kann, dann aber vor allem die schon Zenker und seinen Zeitgenossen wohlbekannte Tatsache des häufigen Vorkommens muskeltrichinöser Ratten selbst (vgl. Fiedler, Friedrich, C. Gerlach, R. Virchow, Kühn). Praktisch kommt denn auch dem Kot trichinöser Lebewesen gegenüber dem Muskelfleisch trichinöser Tiere keine erhebliche Bedeutung für die Verbreitung der Trichinose zu. Das ist gegenüber Hoyberg und Raebiger von Forschern wie Rissling, Stäubli, Stroese und Glaeser immer wieder und mit Recht betont worden.

Der Frage der Trichinoseanfälligkeit der Ratten ist man früher durch Rattenuntersuchungen lebhaft nahe gerückt. Nicht nur die oben erwähnten Zenkerschen Feststellungen liegen vor. Ich verweise auf die von Schade neuerdings wieder hervorgehobenen ehemaligen Feststellungen von Leisering in Dresden während der 60er Jahre des vorigen Jahrhunderts; sie beziehen sich auf Untersuchungen von Ratten des Dresdener zoologischen Gartens, ferner solcher Tiere, die in Augsburg und solcher, die in Wien gefangen waren. Augsburg und Wien hatte Leisering gewählt, weil man Bayern und Österreich für trichinosefrei hielt. Sowohl unter den Ratten des zoologischen Gartens in Dresden als unter denen von Augsburg und Wien waren Trichinenellenträger. Diejenigen aus den Städten Augsburg und Wien entstammten Abdeckereien. Eine daraufhin in Sachsen vorgenommene Sammeljagd erbrachte 142 Ratten, meist leider sehr junge, welche nach Leiserings Erfahrungen trichinellenfrei zu sein pflegen gegenüber den auffallend alten Tieren. Leisering nahm an, daß junge Ratten sich nicht an die Kadaver ihresgleichen heranwagen, und deshalb trichinellenfrei befunden werden. Leiserings 142 Ratten aus Sachsen waren zum Teil in Schlächtereien und Abdeckereien gefangen. Die Tiere aus den Schlächtereien erwiesen sich trichinellenfrei, die aus den Abdeckereien enthielten in rund 30% den spiraligen Fadenwurm in der Muskulatur. Natürlich muß bei derartigen Rattenfunden, wie das Zenker schon getan hat, stets überlegt werden, ob und wie weit sich etwa die Ratten an Abfällen von der Schlachtung trichinöser Schweine infiziert haben; gleichwohl ändert aber diese Möglichkeit an der Tatsache nichts,

daß Ratten reichlich trichinös befunden worden sind. So hat Gerlach ermitteln können, daß der größte Teil der Ratten aus den Ställen hannoverscher Schlächter, bei denen man trichinöse Schweine festgestellt hatte, ebenfalls Trichinellen trugen. v. Ostertag berichtet in seiner „Fleischschau“ noch folgende Einzelheiten: Adam fand von 18 aus den Abdeckereien Augsburgs stammenden Ratten 2, Frank von 33 aus Münchener Schlächtereien 2, von 71 aus Erlangen, Nürnberg und Kronacher Wasenmeistereien stammenden Ratten 7 und Fessler von 24 aus dem städtischen Schlachthaus und der Fleischverkaufsstelle zu Bamberg stammenden Ratten 12 mit Trichinellen behaftet. Ähnliche Trichinosebefunde an Ratten zitierte v. Ostertag für Wien durch Müller und durch Csokor, für Dänemark durch Bahr und Hyortlund, für Ungarn durch Genersich; Paun habe in Bukarest unter 229 Ratten 3 Tiere trichinös befunden. Für Boston in Nordamerika liegen Angaben von Billings vor; er fand in einer dortigen Exportschlächtereier alle Ratten trichinös, während in der Abdeckerei nur 76%, in der Stadt Boston selbst nur 10% trichinös gewesen seien. — In Bayern hat sich namentlich der um die Trichinoseabwehr verdiente Nürnberger Stadttierarzt Dr. Böhm um Beibringung von allerlei Material zur Belastung der Ratten als Trichinoseerhalter verdient gemacht. In Hof (Bayern) sind 1878 im Anschluß an eine Trichinoseerkrankung von Menschen wiederholt trichinöse Ratten gefunden worden [Flessa<sup>1)</sup>]. Im Leipziger Schlachthof wurden gelegentlich auch Ratten trichinoskopiert; und dabei sind vereinzelte positive Ergebnisse erzielt worden [Käppel<sup>1)</sup>]. In Rothenburg ob der Tauber hat Betscher<sup>1)</sup> 1907 gelegentlich einer menschlichen Trichinoseepidemie eine Jagd auf Ratten angestellt, diese hatte das Ergebnis, daß solche massenhaft mit Trichinellen infiziert waren. In Lorenzen bei Regensburg sind vor Ausbruch menschlicher Trichinosefälle — durch Genuß unsachgemäß zubereiteten Schweinefleisches — trichinellentragende Ratten festgestellt worden (Böhm). Im Schlachthof Kempten im Allgäu, woher menschliche Trichinose nicht gemeldet worden ist, wurde eine Katze, die innerhalb des Schlachthauses Ratten fing, aber auch Fleischabfälle fressen konnte, trichinös befunden [Witzell<sup>1)</sup>]. Recht merkwürdig ist auch die Meldung von Böhm, daß man in Münchens nördlichem Stadtgebiet, nahe der tierärztlichen Hochschule, an einem Bach 30 Ratten gefangen habe zu einer Zeit, in der nichts von Menschentrichinose aus München verlautete, und daß 15 von diesen 30 Ratten Trichinellen feststellen ließen.

Ubbels denkt an Ratten als Trichinellenverschlepper nach Holland, wo im 20. Jahrhundert die bis dahin unbekannte Schweine- und Menschentrichinose auftauchte. Auch Galli - Valerio ersieht in den Ratten gefährliche Trichinoseüberträger und empfiehlt schon darum ihre Bekämpfung.

Es sei aber nicht vergessen, daß auch negative Untersuchungsergebnisse vorliegen. Bemerkte sei in dieser Hinsicht, daß mir die Schlachthofdirektoren von Hannover (Manegold), Regensburg (Kolb) und Hamburg mitteilten, daß in ihren Betrieben gelegentlich Ratten gefangen und ohne Erfolg auf Trichinellen untersucht worden sind. Damit stimmen eigene Prüfungen eines bisher kleinen Rattenmaterials überein, das im Mainzer Schlachthof (Peters) gefangen worden ist.

Für wahrscheinliche Übertragung der Trichinose auf das Schwein durch Rattenfraß ist mir aus Karlsbad ein Beispiel bekannt geworden [Messner<sup>1)</sup>].

<sup>1)</sup> Nach brieflicher Mitteilung.

Alle diese Mitteilungen sind leider nur ein Hinweis auf Möglichkeiten. Solange man nicht über ein Massenmaterial untersuchter Ratten aus den verschiedensten Gegenden in Hinsicht auf Trichinellenhaltigkeit verfügen kann, sind natürlich Einwände sehr wohl denkbar.

Die Annahme, daß größere Tiere, wie die Katze und das Schwein, durch den Genuß ergatterter toter oder lebender trichinöser Ratten zum Trichinellenwirt werden könnten, ist bereits von R. Virchow gemacht worden; er hielt es für „ganz sicher, daß Schweine Ratten und Mäuse, von denen in manchen Gegenden die Schweineställe sehr stark heimgesucht werden, greifen und fressen“. Auch Leisering hat diese Anschauung vertreten. Ebenso hat Kühn, C. Gerlach u. a. beobachtet, wie Hausschweine Ratten verzehrten. Betscher brachte dafür ebenfalls einen unanfechtbaren Nachweis bei, indem er dem Schwein, welches wahrscheinlich Ratten ergriffen hatte, ein Brechmaterial verabreichte und dann im Erbrochenen den Rattenkadaver feststellen konnte. Nun hat Raebiger im allgemeinen dies Vorkommen des Rattenfangs durch Schweine bestritten. Und daß ferner Ratten fähig seien, stärkere Schweinetrichinose zu erzeugen, dagegen hat sich wiederholt und sehr energisch Stäubli und nach ihm Glaeser ausgesprochen. Denn Stäubli konnte im Experiment nachweisen, daß bei intensiver Ratteninfektion mit trichinösem Fleisch diese Tiere schnell an Darmtrichinose zugrunde gehen. Da Rattenkadaver in so frühem Stadium der Trichinose nachgewiesenermaßen als ungeeignet für die fortgesetzte und reichliche Art-erhaltung der Trichinellen sind, meinte Stäubli, daß die Ratten als Infektionsquelle für das Schwein überhaupt keine große Bedeutung zukomme. Ich muß dazu bemerken, daß Stäubli bei solcher Begründung doch die Tatsache der Zenkerschen Zahlen positiver Befunde von muskeltrichinösen Ratten zu gering geachtet hat. Seine Schlüsse sind gegründet auf Laboratoriumsuntersuchungen mittels heftiger Infektion einzelner Ratten. In der Freiheit werden die Ratten weniger stark und darum für die Dauer wirkungsvoller infiziert werden, wenn sie an Schlachtabfälle trichinöser Schweine oder an Kadaver eigener trichinöser Artgenossen herangelangen. Es gelingt uns ja auch bei weniger reichlicher Fütterung mit trichinösem Fleisch im Experiment, Ratten und Mäuse so zu infizieren, daß sie am Leben bleiben, ebenso wie wir umgekehrt durch ungemein starke Infektion dem angeblich gegen Trichinellen so wenig empfindlichen Meerschwein oder Kaninchen eine verhängnisvolle Darmtrichinose aufzwingen können, an der diese Tiere eingehen müssen. Das konnten wir selbst experimentell durchführen; ich verstehe daher de Jong, der die Sonderstellung einzelner Tiere, wie die der Ratten, in der Empfindlichkeit gegen Trichinellen nicht gelten lassen mag. Übrigens ist auch entgegen einer verbreiteten Annahme festzustellen, daß das Schwein keinesfalls unempfindlich gegen die Trichinelleninvasion ist, wenn auch die praktische Tierheilkunde mangels diagnostischer Möglichkeiten anscheinend weniger darüber zu sagen weiß. Wir ersehen das jedoch, wenn wir die Mitteilung jener Autoren lesen, welche am Schwein ihre Trichinoseversuche gemacht haben, wie zum Beispiel Leuckart.

Ganz zweifellos spielt wie beim Menschen ebenso bei den Tieren für die Schwere der akuten gesundheitlichen Störung ganz allgemein die Menge, die einmalig reichliche oder in kurzen Zwischenräumen wiederholte Einführung von trichinösem Fleisch die größte und ausschlaggebende Rolle. Und unter den Umständen

des freien Tierlebens sind in dieser Hinsicht bestimmt die Verhältnisse anders, als im Versuchslaboratorium, wo man die Tiere oft erst hungern lassen muß, ehe sie trichinöses Fleisch annehmen. Die wilden Ratten dürften nicht gerade dichtest befallene Stücke trichinösen Muskelfleisches vorfinden, an denen sie sich nun sozusagen mästen. Diese Tiere gehen ja da und dort zu Gast, d. h. sie nagen nicht immer gerade tödliche Mengen aus der muskulösen Infektionsquelle heraus. Und wenn sie in den kommenden Stunden und Tagen krank werden und Darmstörungen haben, dann stellen sie zunächst nach dem Brauch der Tiere die Nahrungsaufnahme überhaupt weitgehend ein. Es müssen gewiß nicht alle Ratten, welche Abfälle von trichinösem Fleisch ergattern oder welche an Kadavern toter Ratten sich Nahrung suchen, schon im Stadium der Darmtrichinose sterben. Da andererseits zweifellos auch zur Zeit der Muskeltrichinose die trichinellenhaltigen Tiere eingehen können, wie Versuche uns belehrten, also zu einer Zeit, in der die eingeringelten und in Verkapselung begriffenen Muskeltrichinellen im Fall der Aufnahme in den Magen eines neuen Wirtes die Trichinose weiterführen, vermögen die Leichen von trichinösen Ratten, welche 4 Wochen oder noch später nach Aufnahme des trichinösen Fleisches verendeten, gewiß einen verhängnisvollen Köder für andere aassressende Säugetiere zu bilden. An dieser Tatsache ist nicht zu zweifeln; nur ist zahlenmäßig nicht zu übersehen, wieweit dies in der freien Natur vorkommt, da über die Verbreitung der Trichinosen bei Ratten noch viel zu wenig Übersichtliches und rechnerisch Brauchbares erforscht ist.

Es sind, wie gesagt, Stimmen laut und Beweise angeboten worden, daß das Hausschwein Rattenkadaver verschmähe, geschweige denn Ratten zu erjagen pflege (Raebiger). Gewiß, wenn man die schweren, fetten Stallschweine einer Schweinemästerei ins Auge faßt, welche täglich bis zum Übermaß oder doch regelmäßig genügend gefüttert werden, und in der Zwischenzeit träge im Kofen liegen! Für solche Tiere hat das Gültigkeit! Übersättigte Wesen verschmähen auch viel verlockendere Nahrung. Ferner ist es nicht verwunderlich, wenn Tiere der zoologischen Gärten (Dachs, Bär und Adler) zwar Ratten gegriffen, aber nicht verzehrt haben. Zu Zeiten regelmäßiger Fütterung sind diese Tiere nicht hungrig. Aber im anderen Fall sind die gleichen Wesen weniger träge und gar nicht wählerisch. Und daß Hausschweine selbst im Bereiche des Stalles Ratten fangen und fressen, ist der Literatur früher und neuerdings gemeldet worden (Böhm, Betscher). Ganz zweifellos sind aber in ländlichen Gegenden jene Schweine, welche zeitweise außerhalb des Stalles frei laufen und im Wirtschaftsmist wühlen können oder jene, welche täglich zur Weide in Wald und Aue getrieben werden, recht geschickte und oft unerwartet rasche Wesen. Daß sie bei solcher freier Gelegenheit Mäuse und Ratten fangen und verschlingen, welche etwa in der Wärme des tieferen Mistes nisten, das habe ich mit eigenen Augen wiederholt gesehen. Wie sehr das Hausschwein ein ihm freigestelltes Gelände geradezu umwühlt und alles, was dort in und auf dem Boden kriecht, läuft, huscht und sich birgt, erfaßt und aufzehrt, das können auch zoologisch interessierte Autoren beurteilen, welche in solchen Geländen zu Forschungszwecken Material sammeln wollten, wie mir Herr Kollege Mikoletzky (Innsbruck) aus eigener Erfahrung sagte. Wo nun gar eine rechte Schweinewirtschaft ominöser Bedeutung in der menschlichen Siedelung herrscht, wo einerseits infolge der Abfallzer-

streuung und Schmutzansammlung die Ratten ideale Lebensbedingungen, andererseits die kleinen Haustiere ein recht unbegrenztes Tummel- und Nahrungsfeld haben, dort sind die Bedingungen für den freien Rattenfang durch das Schwein gegeben. Selbstredend ist dabei nicht auszuscheiden, daß auch Reste oder verschleppte bzw. schlecht verscharrte, im Mist vergrabene Teile von gefallenem Tieren, mitunter also auch von trichinellen Schweinen, Hunden und Katzen wiederum streuenden Schweinen zur Nahrung dienen — also ganz im Sinn der Fütterung mit Abdeckerfleisch, einer Fütterung, die übrigens auch schon vielen Menagerietieren zur Trichinose verholpen hat.

Dort, wo infolge ländlicher Verhältnisse oder infolge mangelnder hygienischer Staatsaufsicht der veterinärpolizeiliche Dienst schlecht organisiert ist oder ganz fehlt, wo die Caniden und Feliden einen Teil der hygienischen Aufgaben erledigen, die im höheren Kulturzustand den Menschen zukommen müßten, dort liegen die Verhältnisse für streuende, im freien Lauf ihre Nahrung suchende Schweine ebenso ideal, wie für die Muriden, die Katzen und die Hunde. Ein streng organisierter Abdeckereibetrieb ist dort unbekannt. Die Kadaver von verendeten Tieren (Ratten, Katzen und Hunden) werden wieder von Tieren, vielleicht von ihresgleichen verzehrt.

Wenn man in Gedanken an solche, die verschiedensten Tiertrichinosen, vor allem auch die Schweinetrichinose begünstigenden Umstände auf die besondere örtliche Blüte der Trichinose achtet, dann werden manche zahlenmäßige und doch umschriebene Häufungen von Trichinellenbefunden klar. Hier sind gerade die Hinweise auf ungeordnete Abdeckereizustände einschlägig (Mahir, Böhm, Billinger und Heiss), auf die erfahrungsgemäß nicht selten ein Trichinellenstrom zurückging, welcher günstigen Falles im Trichinellenschauamt offenbar wurde. Auch Gerbereien und Mühlen spielen hier eine Rolle. Interessant ist ferner die durch Arbeiten von Hoyberg, Hjortlund, Fiebiger und Jensen in Dänemark gemachte Erfahrung, wonach man bei Schweinen, Katzen und Hunden, die sich in Kopenhagen auf dem Müllabladeplatz herumtreiben, dort wühlen und Nahrung suchen konnten, eine überraschend große Zahl von trichinösen Tieren fand. Man stellte fest, daß diese Abladeplätze (Löschplätze) des Hausmülls geradezu obligate Trichinellenherde waren. Jensen gibt z. B. an, daß unter 3708 derartigen Schweinen 329, also nicht ganz 10%, trichinös waren. Die Zahlen für trichinöse Katzen, Hunde und Ratten waren entsprechend hoch. Bahr hat 1906 in Kopenhagen von 371 aufgegriffenen Ratten 5,12% trichinös befunden (Hoyberg). Mit Einführung der Trichinellenschau wurden dort die Verhältnisse viel besser, wie später zu zeigen sein wird.

Man wird also schon theoretisch Trichinellen bei Schweinen häufiger finden, welche aus Ländern mit wenig geordneten Verhältnissen der Tierhaltung und der Fleischhygiene kommen. In diesem Sinne sprechen auch Junaks interessante Ergebnisse der Trichinellenschau im Schlachthof in Berlin 1883—1923 zu uns. Seit man in Berlin die Trichinellenschau eingerichtet hatte, konnte kein menschlicher Trichinosefall auf untersuchtes Berliner Schweinefleisch mehr bezogen werden; es arbeiteten also die dort amtierenden Trichinellenschauer sehr gut. Die Kurve der positiven Trichinellenbefunde war ziemlich gleichmäßig im Abfall, im ganzen sehr nieder, als sie plötzlich in einem späteren Jahr des Weltkrieges prozentual gewaltig anstieg; die Erklärung dafür ist ein-



fach und vielsagend: Man hatte aus Serbien eine größere Zahl Schlachtschweine eingeführt, eine Ware, die sonst nicht auf den Berliner Markt zu kommen pflegte; unter diesen serbischen Schweinen war ein erhöhter Bruchteil trichinös. — Übrigens galt den Sachkennern der Osten und Südosten von jeher als Pforte, durch welche viel trichinöses Schweinefleisch nach Mitteleuropa gelangt. Eine Übersicht über die letztjährige Trichinellenschauergebnisse im Osten, im Westen und zwischen Ost und West läßt dies ziemlich klar hervortreten.

Tabelle 4. Zahlenmäßiges Ergebnis der Trichinellenschau in Posen, Nürnberg und Köln.

Ort	Zeit	Zahl der Schlachtschweine	Zahl der trichinösen Schweine	
			absolut	in Prozent
Posen . . . . .	1920—1924	332 044	98	0,029
Nürnberg . . . .	1920—1924	270 092	12	0,004
Köln . . . . .	1920—1924	376 210	0	0,000

Es wird von Außenstehenden wenig bedacht, daß ebenso wie das Schwein, auch das Wildschwein trichinös sein kann; ja darauf konnten sogar Epidemien menschlicher Trichinose bezogen werden, z. B. die Namurer Epidemie und die Epidemie von El Khian (zitiert nach Stäubli). Über die Beteiligung des Wildschweines am Trichinellenparasitismus ist eine bei v. Ostertag wiedergegebene Zusammenstellung der Berliner Untersuchungsstationen lehrreich.

Tabelle 5. Trichinellenbefunde beim Wildschwein.

Jahr	Zahl der Wildschweine	Zahl der trichinösen Wildschweine	Jahr	Zahl der Wildschweine	Zahl der trichinösen Wildschweine
1900	1500	—	1906	2112	—
1901	2093	1	1907	2214	9
1902	1444	—	1908	3122	2
1903	1973	3	1909	2233	—
1904	1929	2	1910	3269	1
1905	2091	2	1911	3806	1

Auch in den Berichten des sächsischen Landesamtes über das Veterinärwesen finden sich mehrfach Bemerkungen über die schauamtliche Feststellung trichinöser Wildschweine. Preußen hat am 15. Mai 1913 amtlich verfügt, daß erlegte Wildschweine ohne Ausnahme der Trichinellenschau unterworfen werden müssen.

Hier sei sogleich angemerkt, daß auch zum menschlichen Genuß bestimmtes Bärenfleisch, welches ja als Schinken, wie als Tatzen von manchem für eine Feinkost gehalten wird, von den Schauämtern gelegentlich trichinellhaltig befunden wurde. v. Ostertag zitiert in seiner Fleischschau den Befund von Trichinellen in kaukasischen Bärenschinken durch von Bockum - Dolffs, sowie andere positive Befunde der Berliner Auslandsfleischschau in Bärenfleisch. Ferner sei hier der Mitteilung von Kallmann und Schlegel gedacht, welche sich allerdings auf Menageriebären, einen Eisbären und einen Grizzlybären bezogen. Auch Grüner hat über Trichinose beim Eisbären berichtet, desgleichen Böh m. Da von Bauernjägern gelegentlich auch Fuchs und Dachs gegessen werden, sei daran erinnert, daß diese Tiere, obschon sie in freier Wildbahn lebten, wiederholt

als Trichinellenwirte erkannt worden sind (Lübke, Virchow, Werneburg, Ficinus, Grüner, sächs. Landes-Veterinärberichte, Teetz und Cunnersdorf).

Für den Fall der Wildschweine, Bären und Füchse muß man bedenken, daß es sich um Aasfresser handelt, die ihre Trichinelleninfektion aber gewiß auch durch den Fang trichinöser Muriden erworben haben können; hier bildet manchmal der Mißbrauch törichter Menschen, das Aas gefallener, etwa unerkant trichinöser Haustiere am Rand der Siedelung oder im Wald zu vergraben oder in einen Fluß zu werfen, eine gewisse direkte oder indirekte Vermittlung für die Infektion der wilden Tiere, welche die schlecht vergrabenen oder angeschwemmten Kadaver ausscharren oder erhaschen und verzehren, bzw. die Muriden greifen, welche sich an dem Aas gütlich taten. Ströse, der ebenso wie de Jong die Überschätzung der Trichinoseempfindlichkeit der Ratten durch Stäubli auf das natürliche Maß an Hand von Laboratoriumsuntersuchungen herunterdrücken konnte, legt großes Gewicht auf die Möglichkeit der Muridenverseuchung mit Trichinellen. Er führt die Trichinose von Wildschwein, Fuchs, Dachs, Igel, Marder und Hamster, die als Mäusejäger bekannt sind, auf das Vorkommen der Trichinellen bei den Muriden zurück. Und wahrscheinlich beziehen doch auch die Katzen einen Teil ihrer Trichinellen auf diesem Weg. Darüber wird nachher noch einmal zu reden sein.

Will man der Frage in jeder Beziehung nachgehen, welche Tiere praktisch und häufig als Trichinellenwirte in Frage kommen, darf man vor allem den Hund, des Menschen treuen Begleiter, nicht aus den Augen lassen. Er spielte in der bisherigen Trichinoseforschung eine eigenartige, ja untergeordnete, unklare Rolle. Heute kann man aber recht genau, ja zahlenmäßig übersehen, daß diese Unterordnung oder Hintansetzung ganz irrtümlich war. Der Hund verdient vielmehr neben Schwein und Ratte als Trichinellenwirt höchste Aufmerksamkeit (Leistikow, Tempel, Pirl, Hoyberg, Gg. B. Gruber).

Über die Stellung des Hundes zur Trichinose scheinen sich die Gelehrten lange nicht einig geworden zu sein, bis sie die Praxis in der Erfahrung weit überholte. Braun rechnet den Hund zu den schwer mit Trichinellen zu infizierenden Tieren. Das geht wohl auf Leuckart zurück, der zwar im Experiment beim Hund Darmtrichinellen finden konnte, aber auf Schwierigkeiten hinsichtlich der Muskeltrichinellen stieß, während Herbst die regelrechte Infektion von Hunden gelungen zu sein scheint. Stäubli stellt zusammen, daß Küchenmeister, Virchow, Zenker, Davaine, Pagenstecher und Chatin erfolglos beim Versuchshund Muskeltrichinellen zu erzeugen gesucht, daß jedoch Erb und Vogel beim gleichen Experiment ein positives, wenn auch schwaches Resultat gehabt haben. Stäubli ist ebenfalls ein Versuch in dieser Richtung fehlgeschlagen. Dagegen ist es Dobbertin, de Jong und uns selbst gelungen, durch Verfütterung von trichinösem Fleisch eine Muskeltrichinose des Hundes zu erzielen. Wir bestätigen gleichwohl die Angabe früherer Forscher, ebenso wie de Jongs, daß diese Trichinose auffallend leicht, d. h. unverhältnismäßig wenig dicht war, und wir gestehen, daß uns in einem Fall der Versuch, Muskeltrichinellen zu erhalten, trotz zweimaliger Verfütterung mißlungen ist. Die Schuld des Mißlingens ersehen wir in zwei Gründen: 1. darin, daß wir Fleisch eines erst in der 4. bis 5. Woche trichinösen Meerschweinchens verwandten, dessen Trichinellen noch nicht verkapselt waren; 2. darin, daß sich der Hunde-

magen durch besonders intensiv sauren Magensaft ausgezeichnet, der erfahrungsgemäß unverkapselte Trichinellen rasch schädigt.

Die naheliegende Annahme einer Sonderstellung des Hundes gegenüber der Trichinelleninfektion ist aber durch die Trichinenschau gelegentlich der gewerbmäßigen Hundeschlachtungen absolut überholt und wiederholt. Leistikow und Tempel haben das große Verdienst, hier Licht hereingebracht zu haben. Auch Hoyberg und Hjortlund seien in diesem Sinn genannt. Stäubli und Braun geben Tempels Vergleichszahlen der Schweine- und Hundeschlachtungen im Chemnitzer Schlachthof für das Jahr 1897—1900 wieder, sowie die darin erzielten Ergebnisse der Trichinenschau:

Tabelle 6. Trichinellenbefunde an Schweinen und Hunden im Chemnitzer Schlachthof nach Tempel in den Jahren 1897—1900.

Tierart	Gesamt-Schlachtzahl	Trichinös befunden	
		absolut	prozentual
Schweine . . . . .	193 108	51	0,03
Hunde . . . . .	1 177	13	1,11

Hoyberg hat nach Jensens neuer Aufstellung bei Katzen und Hunden die in Tab. 7 enthaltenen Zahlen erhalten:

Tabelle 7. Hoybergs und Jensens Befunde trichinöser Katzen und Hunde in Kopenhagen 1906, 1912 und 1918.

Jahr	Untersuchte Tiere		Trichinös befunden in %	
	Katzen	Hunde	Katzen	Hunde
1906	100	500	5	1,2
1912	100	500	2	0,4
1918	251	704	0,4	0,4

Zu diesen Befunden äußert sich Jensen, daß Hunde und Katzen in Kopenhagen nur in regelmäßigen Zwischenräumen der Trichinellenschau unterworfen wurden. Er meint, diese Tiere fräßen nur selten Ratten, dagegen verhältnismäßig viel rohes Fleisch, dessen sie in Form von Abfällen, z. B. aus Schweineschlachtungen bzw. von den Kopenhagener Müllabladepätzen habhaft werden konnten; diese Müllplätze seien die eigentlichen Trichinellenbrutstätten.

Pirl (1899) hat in Dessau unter 405 Hunden 2 (= 0,5%) trichinöse befunden.

Aus v. Ostertags „Fleischbeschau“ entnehme ich folgende für die Hundetrichinose bedeutsame Zahlen, die im deutschen Reich gewonnen worden sind<sup>1)</sup>:

Tabelle 8. Häufigkeit der Hundetrichinose im Deutschen Reich.

Jahr	Schlachtzahl der Hunde	Trichinellenbefunde	
		in absoluten Zahlen	in Prozenten
1904	4800	12	0,25
1905	6190	13	0,21
1906	6579	25	0,38
1907	5400	16	0,25
1908	5154	16	0,26
1909	6667	14	0,21
1910	6667	4	0,06
1911	6167	13	0,20
1912	8125	13	0,16

<sup>1)</sup> Absolute Schlachtzahlen sind von mir aus den trichinösen Befundzahlen errechnet. (Verf.)

Neue Zahlen finden sich nach Meldungen des sächsischen Landesgesundheitsamtes und der Schlachthöfe in Chemnitz, Augsburg und Breslau, München, Regensburg und Straubing in Gg. B. Grubers Ausführungen über die Trichinellenwirte.

Tabelle 9. Feststellung der trichinös befundenen Schweine und Hunde im Freistaat Sachsen in den Jahren 1901—1923.

Jahreszahl	Schweine waren trichinös		Hunde waren trichinös		Jahreszahl	Schweine waren trichinös		Hunde waren trichinös	
	absolute Zahl	Prozentzahl	absolute Zahl	Prozentzahl		absolute Zahl	Prozentzahl	absolute Zahl	Prozentzahl
1901	79	0,0029	10	0,39	1913	26	0,0018	9	0,23
1902	59	0,0057	16	0,55	1914	18	0,0012	2	0,05
1903	63	0,0055	2	0,08	1915	13	0,001	2	0,04
1904	48	0,0038	7	0,27	1916	7	0,001	6	0,08
1905	54	0,0048	8	0,22	1917	5	0,001	119	1,22
1906	41	0,0037	11	0,29	1918	23	0,009	144	1,65
1907	39	0,0029	8	0,21	1919	6	0,008	78	1,16
1908	43	0,0032	12	0,32	1920	7	0,002	41	1,15
1909	50	0,0039	9	0,23	1921	16	0,003	16	0,61
1910	34	0,0026	3	0,08	1922	17	0,002	11	0,19
1911	45	0,003	6	0,17	1923	7	0,001	5	0,08
1912	41	0,0028	7	0,16					

Diese Tab. 9 weist insgesamt für 23 Jahre in Sachsen nach:

unter 21 500 000 Schlachtschweinen 0,0039% trichinöse Schweine,

unter 90 000 Schlachthunden 0,64% trichinöse Hunde.

Also war der Hund in Sachsen 164 mal öfter trichinös als das Schwein.

Würde man dieselbe Rechnung für Chemnitz aufstellen, derjenigen Stadt, welche die meisten Hunde schlachtet, so würden sich für die Zeit von 1900—1924 folgende Verhältnisse ergeben:

unter 899 298 Schlachtschweinen 29 = 0,0032% trichinöse Schweine,

unter 35 887 Schlachthunden 422 = 1,18% trichinöse Hunde.

Also war der Hund in Chemnitz 369 mal öfter trichinös als das Schwein.

Aus Münchens Schlachthofstatistik ist die Tab. 10 abgeleitet:

Tabelle 10. Häufigkeit trichinöser Schweine und Hunde in München.

Jahr	Geschlachtete Schweine	Trichinöse Schweine	Geschlachtete Hunde	Trichinöse Hunde
1913	126 068	5 = 0,004 %	44	1 = 2,05 %
1914	330 062	34 = 0,01 %	111	—
1915	201 302	25 = 0,012 %	101	6 = 6 %
1916	61 539	3 = 0,022 %	147	1 = 0,68 %
1917	35 552	4 = 0,012 %	134	9 = 6,7 %
1918	12 735	0 = 0	58	1 = 1,172 %
1919	6 156	0 = 0	16	—
1920	18 994	3 = 0,015 %	34	—
1921 bis				
31. III. 1922	130 829	6 = 0,0045 %	49	—
1922/23	78 239	7 = 0,09 %	67	—
1923/24	76 105	8 = 0,011 %	279	2 = 0,72 %

Diese Tabelle weist also insgesamt für 11 Jahre in München auf:

- unter 1 074 781 Schlachtschweinen 0,0098% trichinöse Schweine,
- unter 1040 Schlachthunden 1,92% trichinöse Hunde.

Also war der Hund in München 196 mal öfter trichinös als das Schwein.

Für Breslau ergab sich vom 1. IV. 1907 bis 31. III. 1924 folgendes Verhältnis:

- unter 2 057 137 Schlachtschweinen 0,072% trichinöse Schweine,
- unter 5 437 Schlachthunden 0,62% trichinöse Hunde.

Also war in Breslau der Hund 86 mal öfter trichinös als das Schwein.

Augsburg hat 1922 und 1923 zu einer Zeit, in der überhaupt keine Schweine-trichinose bei einer Schlachtzahl von 27 628 Schweinen erweisbar war, unter 817 geschlachteten Hunden 10 = 1,22% trichinöse Tiere gefunden.

Regensburg stellte 1923 unter 340 geschlachteten Hunden 6 = 1,77% als Trichinenwirte fest.

In Straubing wurden gelegentlich (1. Mai 1924?) 380 Hunde geschlachtet, um nach Sachsen ausgeführt zu werden; davon waren 5 trichinös = 1,32%. Da in Straubing auf 3000 Schweine durchschnittlich 1 trichinöses kommt (0,0033%), so fällt die relative Höhe der Anzahl trichinöser Hunde auf.

Die gefundenen Zahlen für trichinöse Hunde sind also durchwegs sehr hoch; das trifft allermeist für die in Bayern festgestellten Verhältnisse zu. Und es ist in dieser Hinsicht nicht uninteressant, aus den Bänden 62 und 63 der Berichte über das Veterinärwesen in Sachsen zu erfahren, daß die in den Jahren 1917 und 1918 so hoch befundene Trichinosezahlen für geschlachtete Hunde (1,22% und 1,65%) in Sachsen ganz überwiegend dem großen Schlachtmaterial zu danken war, das aus Bayern eingeführt wurde. Übrigens hat auch Böhm oft genug darauf hingewiesen, daß leider gerade Niederbayern keine geregelten Verhältnisse in der Trichinellenabwehr besitzt, und daß niederbayrische Abdeckereien so manchmal gefährliche Lieferanten von Schlachtschweinen waren. Ebenso mögen dort die Hunde besonders oft der Trichinose ausgesetzt werden, von den Ratten ganz zu schweigen<sup>1)</sup>.

Es lehren also die soeben gegebenen Übersichten, wie sehr in gewisser Gegend der Haushund als Objekt der menschlichen Nahrung betrachtet wird. Und wenn es wahr ist, was man reden hört, nämlich, daß es in manchen Gasthäusern großer Städte Brauch sei, Beefsteaks und Rostbraten aus Hundefleisch zu fertigen, dann könnte wohl eine halb rohe Zubereitung, ein ungenügendes Durchbraten des Gerichtes gelegentlich auch eine Trichinose vom Hund zum Menschen vermitteln, wenn das verwendete Fleisch von einem nicht untersuchten Trichinellenträger stammte. Auch sind schon Feststellungen gemacht worden, daß trichinöse Schweine mit dem Fleisch von erschlagenen Hunden gemästet wurden. Die große Anfälligkeit des Hundes für Trichinose in dieser Hinsicht ist ja im allgemeinen sehr wenig bekannt. So ergibt sich also, daß die Möglichkeit des Trichinellenweges vom Hund zum Menschen nicht ausgeschlossen ist. Das wird noch klarer, wenn man den alten Aberglauben bedenkt, der in den Berggenden Bayerns und Tirols,

<sup>1)</sup> Durch das Viehseuchengesetz vom 26. VI. 1909 ist im Deutschen Reich das Halten von Schweinen auf Abdeckereigrundstücken verboten (§ 74 der Ausführungsvorschriften des Viehseuchengesetzes). Durch Handhabung dieser Bestimmung sind heute auch in Niederbayern bessere Verhältnisse angebahnt.

aber auch noch weit hinab in die oberdeutsche Ebene gilt, daß nämlich der Genuß von Hundefleisch — am besten in rohem Zustande — und der Gebrauch von Hundefett ein Heilmittel gegen die Schwindsucht sei. Im allgemeinen, d. h. in Normalzeiten, wird der Hund als Trichinellenträger dem Menschen wohl nicht so gefährlich werden, als das unerkannte trichinöse Schwein; denn Hundefleisch wird, alles in allem betrachtet, doch nur in geringem Umfang als Nahrung für den Menschen beansprucht; das ändert sich aber in Zeiten der Fleischnot und der Teuerung schnell. Ähnliches wie für den Hund, mag übrigens für die Katze gelten, ähnliches, wie gesagt, auch für Fuchs und Dachs, welche ebenfalls zum Genuß manchmal verwendet werden. Selbst der Igel darf hier nicht vergessen werden, der im Kreise der Zigeuner und Kärner als Leckerbissen gilt und gebraten genossen wird.

Die Frage, woher Hund und Katzen die Trichinellen haben, ist nach zwei Richtungen leicht zu beantworten. Beide sind Streuner und neigen zur Dieberei von Abfällen der Wirtschaft und Siedelung, wenn sie nicht ganz regelmäßig und genügend gefüttert werden. Beiden wird zudem oft genug von unklugen Menschen rohe und wissentlich minderwertige, ja verdächtige Nahrung zugemutet, in der Meinung, den Tieren könne das nicht schaden. Beide sind auch zum großen Teil Feinde der Muriden. Ich sage ausdrücklich nur zum Teil. In Chemnitz wurde die Art und Rasse der trichinösen Hunde geprüft und es zeigte sich, daß so ziemlich alle Rassen und Bastarde gleich ergriffen waren, nicht aber, daß die als Rattenfänger besonders beliebten Tiere allen anderen vorangestanden hätten. Immerhin kann der Muridenfang das Seine zur Trichinenverbreitung beitragen. Zwar fressen nicht alle Rattenfänger ihre Beute; aber das tut doch ein Teil von ihnen, nämlich diejenigen Hunde, welche sich nicht einer sorgsamten Pflege und Fütterung seitens ihrer Herren erfreuen. Andererseits werden kranke Hunde nicht immer erschossen und verbrannt. Hund- und Katzenkadaver kann man in ländlichen Gegenden auch der deutschen Lande in der Mistgrube oder sonstwie verworfen sehen, wo sie gerade den Nachbar nicht belästigen. In gebirgigen, wasserreichen Gegenden vertrauen törichte Menschen die Kadaver eingegangener Katzen, Hunde und anderen Getiers mit Vorliebe den Bächen und Flüssen an, welche oft genug das Aas irgendwo an die Ufersteine spülen. So dienen diese Aasteile wieder den Muriden und anderen Aafressern als Nahrung — und dienen gegebenenfalls der Trichinellenforterhaltung.

Die Betrachtung all dieser Verhältnisse lehrt folgendes: Die Frage nach dem Zwischenwirt der Trichinellen darf man nicht ausschließlich für Ratten oder Schweine beantworten. Man kann nicht eine Tierart allein als den Generationserhalter der Trichinellen bezeichnen, so wenig als man sagen könnte, die Mistel werde durch ein Schmarotzertum nur auf Ulmen am Dasein erhalten. Man darf selbstredend bei der Art unseres Kulturlebens nicht die Rolle des Schweines als starken Faktors für die Trichinellenerhaltung übersehen. Vielleicht war es in Zeiten primitiver Kultur anders. Mir scheint es bei unvorheringenommenem Überblick über das zur Zeit vorliegende Material ganz unmöglich zu sagen, dieses oder jenes als Trichinellenwirt bekannte Tier ist der Generationserhalter der *Trichinella spiralis* vor allen anderen. Für den Menschen bleibt das Schwein jedenfalls der gefährlichste Trichinellenwirt. Und die

schon von Zenker wegen ihrer Ausschließlichkeit gezeigte Meinung: „Vertilgen wir die Ratten, so vertilgen wir die Trichinen“, verdient auch heute noch eine bedeutende Korrektur. Denn menschliche Unwissenheit und Indolenz in Dingen der Hygiene überhaupt sorgt trotz allerlei Ratschlägen und Vorschriften dafür, daß verschiedene Arterhalter der Trichinellen, abgesehen von der Ratte und dem Schwein, in erheblicher Zahl in nächster Berührung mit dem Menschen leben können.

Wie an die Muriden und an die Suiden muß man hier an die Caniden, muß man an die Feliden und Ursiden denken. Es hängt lediglich von menschlichen Siedelungssitten ab, wie weit ins Tierreich von den Plätzen der Abfälle des menschlichen Lebens die Trichinelle verschleppt wird. Schweine, Hunde, Katzen und Ratten stehen zahlenmäßig obenan und stehen am nächsten mit dem Menschen in Berührung. Was Wunder, wenn sie auch am öftesten als Trichinellenträger befunden werden. Denn vielfach ist die Verschleppung der *Trichinella spiralis* aus dem unmittelbaren Wohnkreis des Menschen und seiner Haustiere hinaus auf Wildtiere und zurück zum Menschen nur ein *Circulus vitiosus*. Würde der Mensch seine Haustiere besser vor Schaden schützen und die Zweckmäßigkeit ihrer Nahrung mehr bedenken, als nur blind einem Mästungsgedanken zu huldigen — würde er sie stets in guten, sicheren, sauberen Ställen halten, dann bewahrte er sich selbst vor allerhand Unannehmlichkeiten.

Über die Zahl der Trichinellen in einem Wirtstier bzw. über die Mindestzahl von Trichinellen, welche verzehrt werden müssen, damit das Wirtstier trichinös werde, liegen verschiedene Angaben vor. Junak hat an 4 etwa 5 Wochen alten Ferkeln, welche mit 20, 30, 40, 50 wenig stark eingekapselten Trichinellen aus dem Fleisch eines russischen Schweins gefüttert wurden, Versuche angestellt. Es ergab sich, daß man mit 50 verfütterten Trichinellen ein Schwein trichinös machen kann. 8 Wochen nach der Infektion zeigte das mit 50 Trichinellen gefütterte Tier in 192 Muskelquetschungspräparaten 7 Muskeltrichinellen, 1 in der Zunge, 2 in den Kehlkopfmuskeln, 3 im Zwerchfell, 1 im Zwerchfellspfeiler. Weitere 720 Quetschpräparate ergaben nur noch eine Trichinelle, immerhin wurde nicht das ganze Tier auf Trichinellen untersucht. Junak hat übrigens bei keinem der Ferkel eine Hypereosinophilie des Blutes wahrgenommen. Er schließt aus diesen Versuchen, daß man auch für den Menschen den Genuß von mindestens 50 entwicklungsfähigen Trichinellen voraussetzen müsse, damit eine Trichinose entstehe. Böhm hat in einer weißen Maus, welche 6 Trichinellen verschluckt hatte, später insgesamt in der Körpermuskulatur 754 Trichinellen gezählt. Davon seien 552 in der vorderen Körperhälfte, 202 in der hinteren zu finden gewesen. Wolffhügel hat in Fütterungsversuchen an weißen Ratten eine Brut von 137 Muskeltrichinellen auf ein einziges Darmtrichinellenweibchen bezogen. Veelken sagt, es genügten beim Hund 50 Trichinellen, um ihn trichinös zu machen. Für den Menschen hält Veelken 75 Trichinellen für genügend, um eine Trichinose hervorzurufen.

In stark trichinösen Tieren hat Leuckart 1500 Muskeltrichinellen auf 1 g Muskelfleisch gezählt. Böhm zählte in einem stark trichinösen Schweinefleisch 10 450, in einem anderen 12 500 Trichinen auf 1 g Muskulatur. Schumann und Ludwig haben in 1 g Muskelfleisch 3961 Trichinellen gefunden und danach für das ganze Schwein eine Trichinellenzahl von 158 400 000 errechnet,

während Schreyer für ein 174 Pfund schweres Schwein 63 162 000 Muskeltrichinen in Anschlag gebracht hat (v. Ostertag). In einem Schwein hat Böhm 1400 Trichinellen auf 1 g Muskelfleisch gezählt; von diesem Fleisch nahm ein Metzger 20—25 g als Wurstfüßel roh ein. Unter Zugrundelegung der Annahme, daß eine Trichinelle 2000 Jungtrichinelle gebiert, berechnete Böhm (14) als ungefähren Fortzüchtungserfolg dieser eingenommenen 20—25 g Füllsels etwa 20 Millionen Muskeltrichinellen; jedenfalls seien bei der gleichen Gelegenheit Menschen schon nach Genuß von 30—40 g der aus solchem Füllsel bereiteten Streichwurst an Trichinose gestorben.

Hier ist auch die Arbeit von Gastel zu erwähnen, in der sich Zählungen der Trichinellen bei zum Teil tödlicher Meerschweincheninfektion finden. Es ergaben sich folgende Verhältnisse:

Tabelle 11. Trichinellendichte nach Verfütterung einer bekannten Trichinellenzahl beim Meerschwein.

Versuchsreihe	Verfütterte Zahl der Trichinen	Trichinenzahl in 1 g Kaumuskulatur oder Zwerchfell				
		Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5
Ib	5 600	5 600	5 100	4 000	4200	—
II	annähernd 6600	6 600	6 000	6 400	7300	—
III	10 000	7 200	8 100	7 600	8300	7400
IVa	12 500	9 000	8 500	—	—	—
V	15 000	8 700	9 600	8 300	—	—
VI	18 000	9 400	12 000	10 300	—	—
VII	23 000	11 000	10 000	12 500	—	—

Zu dieser Versuchsreihe ist zu bemerken, daß jeweils ein oder mehrere Tiere als Kontrolle nur der Wirkung der Infektion überlassen wurden, um die Schwere der Fütterungsfolgen ersehen zu können, während eine Anzahl anderer vorzeitig entblutet werden mußten, damit in ihrem Blutserum nach Trichinellenstoffen gesucht werden konnte. Die Beobachtung der spontan gestorbenen Tiere ließ folgende Krankheitsdauer erkennen:

Tabelle 12. Beziehung zwischen Menge der Trichinelleninfektion und der Schwere der Trichinose.

Versuchsreihe	Menge der verfütterten Trichinellen	Spontan gestorben am ? Tag nach der Infektion	Bemerkungen
Ib	5000	—	Überlebte die Trichinose
II	ca. 6000	—	Überlebte die Trichinose
III	10 000	gest. am 20. Tage nach der Infektion	—
IVa	12 500	gest. am 31. Tage nach der Infektion	—
2 Tiere		„ „ 39. „ „ „ „	—
V	15 000	gest. am 21. Tage nach der Infektion	—
3 Tiere		„ „ 21. „ „ „ „	—
		„ „ 23. „ „ „ „	—
VI	18 000	gest. am 15. Tage nach der Infektion	—
3 Tiere		„ „ 18. „ „ „ „	—
		„ „ 15. „ „ „ „	—
VII	23 000	gest. am 13. Tage nach der Infektion	—

Diese Zusammenstellungen nach Gastels Untersuchungen lassen deutlich die direkte Abhängigkeit der Trichinose in ihrer Schwere von der Zahl der auf-



genommenen Muskeltrichinellen erkennen. Es sind derartige Zahlen, wie die Gastelschen, jedoch nur von relativem Wert, da die Trichinellendurchsetzung nicht in allen Muskeln gleichsinnig dicht zu sein pflegt. Man weiß z. B. von der menschlichen Trichinose her längst, daß die vielbewegten kleinen Muskeln, wie jene des Kehlkopfes, der Augen, die Zwischenrippenmuskeln und das Zwerchfell besonders reich an Trichinellen sind. Das gilt auch für den Tensor tympani, wie ich feststellen konnte. Man weiß ferner, daß nahe den Sehnenansätzen der Muskeln die Trichinellen besonders dicht liegen. Ob tatsächlich in den Streckmuskeln mehr Trichinellen liegen als in den Beugemuskeln, kann ich an Hand der von mir beobachteten menschlichen Trichinosen (5 Leichenöffnungen) und eines sehr reichen Tiermaterials nicht entscheiden. Oben wurde darauf verwiesen, daß Böhm in der Vorderkörpermuskulatur einer infizierten Maus mehr als doppelt soviel Trichinellen fand als in der Hinterwand. Böhm erklärt das damit, daß die Trichinellen die tätigen Muskeln bevorzugen und diese seien bei den Muriden jene der vorderen Körperhälfte. Ich habe mich auch davon überzeugt, daß bei Nagetieren die Kaumuskeln oft entschieden dichter besiedelt sind als das Zwerchfell. Böhm hat für die Muriden ebenfalls die Masseteren als Lieblingssitz der Trichinellen bezeichnet, während Hientzsch für Ratte, Meerschwein und Kaninchen den Longissimus dorsi als bevorzugter Sitz nach einer mündlichen Äußerung von Bongert hervorhebt. Bittner stellt als häufigen Trichinellenort beim Kaninchen Zungen und Kaumuskulatur vor das Zwerchfell. Für das Schwein hat Böhm (15) ein sprechendes Beispiel der ungleichen Dichte der Muskeltrichinose mitgeteilt. Er fand bei einem hervorragend gemästeten Tier:

in 1 g Zwerchfellpfeiler . . . . .	5400 Trichinellen
„ 1 g Kehlkopfmuskel . . . . .	1400 „
„ 1 g Oberschenkelmuskel . . . . .	520 „

Entsprechend der dichten Besiedlung der Zwerchfellpfeiler des Schweines wird bekanntlich aus dieser Gegend Fleisch für die Trichinellenschau entnommen. Für den Menschen gilt, wie gesagt, ebenfalls der Zwerchfellmuskel als besonders dicht befallen von Trichinellen; aber ich habe im Fall tödlicher endender, schwerer Trichinose eines Ehepaars die Überraschung erlebt, daß zwar beim Mann die Verhältnisse dieser Regel entsprachen, daß aber bei der Frau das Zwerchfell auffallend arm an Trichinellen war, während Pektoralmuskeln und Extremitätenmuskeln fast unübersehbar dicht besiedelt erschienen.

Nicht vergessen sei, daß im gleichen Fall, vorausgesetzt, daß er in den ersten 5—9 Wochen nach Einnahme der Trichinellen zur Autopsie gelangte, fast stets verschiedene Stadien der Entwicklung und Einringelung bzw. Kapselvorbereitung der Trichinellen in der Muskulatur angetroffen werden, was mit dem über mehrere Wochen hingezogenen Gebärgeschäft der weiblichen Darmtrichinellen, also mit der ganz ungleichzeitigen Muskeleinwanderung vieler Jungtrichinellen zusammenhängt. Je weiter natürlich der Zeitpunkt der Muskelentnahme vom Augenblick der Trichinellenfütterung entfernt liegt, desto gleichartiger muß das Bild der Muskeltrichinose werden, weil ja alle Jungtrichinellenentwicklung im Verlauf von wenigen Monaten auf ein und demselben Punkt der sich einkapselnden Muskeltrichinellen angelangt.

Hier sei noch kurz angedeutet, daß das Alter der Wirtstiere bedeutungslos für die Entwicklung der Muskeltrichinellen ist. Obwohl alle Versuche dar-

getan haben, das aus dem Organismus des trichinösen Muttertiers die Würmchen nicht in den Kreislauf und nicht in die Muskeln seiner Embryonen übertreten (Gerlach, Stäubli, eigene Beobachtung), hat man doch Trichinen gelegentlich auch bei Spanferkeln beobachtet. Gerlachs Beobachtung von Trichinose eines  $\frac{1}{4}$ jährigen Ferkels, welches mit einem absichtlich 2mal außerhalb des Stalles trichinös infizierten Schweines den Kofen geteilt hatte, ist nur so zu erklären, daß das Ferkel sich entweder an erbrochenen Massen des älteren Schweins oder an unverdaut im Kot dieser Tiere abgegebenem trichinösen Material selbst infiziert hatte. von Ostertag zitiert in seiner Fleischschau weitere Trichinenbefunde an Spanferkeln, so auch bei einem erst 4 Wochen alten Tier (vgl. darüber auch Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 28, S. 195; 1918).

Längst sichergestellt ist die Tatsache, daß die von trichinösen Muttertieren geborenen Jungen frei von Trichinose sind, eine Frage, mit der sich auch der große Kliniker Naunyn<sup>1)</sup> beschäftigt hat. Bemerkenswert ist aber, daß Huebner angibt, beim Kind einer trichinösen Mutter eine Bluteosinophilie gefunden zu haben, was dafür spricht, daß Trichinellen- und Trichinosestoffe das Placentarfilter passieren können.

### III. Trichinose.

#### 1. Geschichte der Trichinose.

Was die Geschichte der Trichinellenforschung anbelangt, so ist auf Stäublis Darstellungen zu verweisen. Über die im ersten Drittel des vorigen Jahrhunderts plötzlich in West- und Mitteleuropa, d. h. in England und Deutschland als eine ganz und gar neue Erscheinung auftretenden oder aufgefundenen Trichinellen haben sich zwei Theorien gebildet; die einen sagten, die Wanderratten hätten uns die Trichinellen aus Asien gebracht. Das wird bezweifelt (v. Ostertag), da diese Ratten schon im letzten Drittel des 18. Jahrhunderts in Deutschland auftauchten, während die Trichinellen erst 60 Jahre später sich bemerkbar machten. So neigt man mehr der Gerlachschen Ansicht zu, daß mit den während des ersten Drittels des 19. Jahrhunderts in England und Norddeutschland aus Zuchtverbesserungsgründen eingeführten chinesischen Schweinen Trichinellen und Trichinose zu uns gekommen seien. Aber auch diese Ansicht ist nur Vermutung. Für sie spricht jedoch, daß man vor der kritischen Zeit, d. h. vor 1822—1832 nichts in Europa bemerkt hatte, was auf Trichinellen oder Trichinose zu beziehen gewesen wäre. Und man weiß, daß doch bereits im 18. Jahrhundert und im beginnenden 19. viele Mikroskopiker Naturstudien machten, welchen wahrscheinlich schon früher die Trichinellen unter die Linsen gekommen wären, wenn überhaupt die spiraligen Haarwürmchen ihre Rolle bei Tier und Mensch in Europa schon zu spielen begonnen hätten.

Zur Geschichte der Trichinose möchte ich jedoch nachdrücklicher als Stäubli es getan, jener weit vor Zenkers Zeit geschehenen Beobachtung von Henry Wood gedenken, der in der London medical gazette vom 9. V. 1835 die Beschreibung einer tödlichen „rheumatischen“ Erkrankung mitteilte. Was er damals beschrieb, sank bald wieder in Vergessenheit: Es wurde in der Bristol

<sup>1)</sup> Naunyn: Erinnerungen, Gedanken und Meinungen. München: J. F. Bergmann 1925. S. 113.

Infirmarium ein junger Mann behandelt, der an „rheumatischem Fieber“ erkrankt gewesen sei. Das Fieber sei mit einem Herzleiden einhergegangen. Als der Kranke nach 8 Tagen Spitalsaufenthalt in der 3. Krankheitswoche gestorben, hätte man bei der Leichenöffnung eine Entzündung der Lungen und des Herzbeutels gefunden; zugleich fand Wood jedoch in den Muskeln kleine Würmchen, auf welche er die Krankheitszeichen des Rheumatismus und die entzündlichen Erscheinungen bezog. Wie Wood selbst nicht, so kannte damals noch kein Mensch das Bild der beginnenden Muskeltrichinose; der Tod des jungen Mannes scheint während der Einwanderung der Muskeltrichinellen, also zu einer Zeit, in der die Parasiten noch keine Einringelung zeigen, erfolgt zu sein. Der davon erhaltene mikroskopische Eindruck war anders als das eindringliche Bild der von Paget etwa gleichzeitig entdeckten ausgebildeten Muskeltrichinose, welches Wood offenbar geläufig war; denn er entschuldigt den abweichend befundenen Eindruck damit, daß er selbst sich bei der mikroskopischen Zubereitung und Betrachtung der Präparate ungeschickt angestellt, und so den abweichenden Befund verschuldet hätte. Heute weiß genau, wer Menschenmuskeln im Stadium schwerster, beginnender Muskeltrichinose je histologisch betrachtet hat, wie ungewöhnlich und verwirrend der Anblick ist; das Bild der noch kleinen, uncharakteristischen Muskeltrichinellen ist durch schwere Entzündungsvorgänge in der Muskulatur kompliziert, verdeckt und also gegenüber der voll entwickelten, älteren Muskeltrichinose ganz und gar uncharakteristisch.

Durch Ransom ist neuerdings die Kunde zu uns gedrungen, daß in Nordamerika die Ärzte Bodewitsch und Jackson in der Leiche eines an Rheumatismus erkrankten Mannes Muskeltrichinellen im Jahre 1842 gefunden haben (ich zitiere dies nach v. Ostertag und kann nicht beurteilen, wieweit Ransoms Angabe der Kritik Stich hält). Zenkers Beobachtung in dem berühmt gewordenen Fall eines jungen Mädchens brachte erst eine allgemeine greifbare Aufklärung über die Gefährlichkeit der Trichinellen für den Menschen, obwohl H. Wood die Entdeckung der ernsten Krankheitsnatur der Trichinose schon 25 Jahre früher gemacht hatte und obwohl man nach Ransom in Amerika durch Bodewitsch und Jackson schon 12 Jahre früher Anhaltspunkte für die klinische Bedeutsamkeit der Muskeltrichinellen erhalten hatte.

Zenkers Verdienst kann durch diese geschichtliche Ergänzung nicht im mindesten geschmälert werden. Denn in der Tat hat erst er durch seine klare und tiefer schürfende Art die Pathogenese und den zoonotischen Kreis der Trichinellenerkrankung ins rechte Licht gerückt. Gegen seine Leistung mutet die folgende Reminiscenz wie eine Episode an. Wir verdanken ihre Kenntnis Böhm (16): Nach einer Notiz in den Münch. Neuesten Nachrichten seien in der Jägerstraße zu München Ende Januar 1860 fünf Mitglieder einer 7köpfigen Familie an „Typhus“ erkrankt, wie man glaubte; zwei der Leute starben. Eine am 13. (?) II. 1860 vorgenommene Leichen-Untersuchung ließ erkennen, daß die Muskulatur von zahlreichen kleinen Würmchendurchsetzt war, welche der Assistenzarzt Dr. Waigl als Ursache der Krankheit ansprechen wollte; das hätte aber der Professor<sup>1)</sup> nicht gebilligt. Einige Tage später sei die Nachricht in die Münchener Ärztekreise gekommen, daß Zenker in Dresden am 27. I. 1860 bei einem verstorbenen Mädchen solche

<sup>1)</sup> Buhl? Der Verf.

Würmchen als Krankheitserreger, und zwar ihrer Natur nach als Trichinellen angesprochen habe. Darauf sei man auch in München für die soeben beobachtete Erscheinung von der Richtigkeit der Erklärung durch den Assistenzarzt Waigl (oder Waibl) überzeugt gewesen.

Was die epidemiologische Geschichte und die geographische Verbreitung der Trichinose betrifft, sei auf Stäubli wie auf Braun hingewiesen. Recht lesenswert ist eine Arbeit von Julius Caesar, welche die Verhältnisse der Trichinose-Vorkommnisse in Preußen, wie im übrigen Deutschland vor 1914 und während des Weltkrieges bespricht. Man hat im Deutschen Reich von 1910—1919 insgesamt 550 angemeldete Erkrankungen an Trichinose erlebt. Aber diese fallen im wesentlichen dem großen Krieg und seiner Nahrungsnot zur Last, wie folgende Tabellen nach Caesars Angaben erweisen können:

Tabelle 13. Häufigkeit und Mortalität an Trichinose im Deutschen Reich 1910—1919.

Zeit	Trichinosefälle	Mortalität
1910—1914	184	10 = 5,43%
1914—1919	366	32 = 8,74%
1910—1919	550	42 = 7,64%

Tabelle 14. Epidemiehäufigkeit an Trichinose im Deutschen Reich 1910—1919.

Zeit	Zahl der Epidemien	Bemerkungen
1910—1914	8	Dabei sind die Erkrankungen an Trichinose der Angehörigen des Besatzungsheeres in Polen und Rußland nicht mitgerechnet.
1914—1916	4	
1917—1919	32	

Aus Caesars Zusammenstellung erhellt weiter ein großer Unterschied der Verteilung der Trichinose auf Land und Städte:

Tabelle 15. Verteilung der Trichinosefälle auf Land und Städte des Deutschen Reiches 1910—1919.

Zeit	Fälle des Landes	Fälle der Städte
1910—1914	179	5
1915—1919	74	292

Spiegelt sich in den Zahlen des Friedens die Tatsache, daß auf dem Land leichter unbeschauete Schweine — und damit auch trichinöse Tiere zum Genuß kommen, so weisen die Zahlen des Krieges auf den Schleichhandel mit minderwertigem, vielfach aus dem Osten stammendem Fleisch nach den der Nahrungsmittel entblößten Städten hin. Caesar hat in einigen Zusammenstellungen die städtischen Trichinosefälle, ebenso wie die ländlichen genauer charakterisiert und auch die Herkunft des infektiösen Fleisches beleuchtet. Er nimmt an, was sicher zutrifft, daß die gewonnenen Zahlen zu klein sind, da viele Krankheitsfälle doch falsch diagnostiziert und unerkannt und daher ungemeldet geblieben sein dürften.

Über Trichinose beim deutschen Kriegsheer haben Blank, His, Lohse, Mathes und Veiel berichtet.

Aus Caesars Arbeit gehen weiterhin wissenswerte Angaben über die Herkunft trichinöser Schweine hervor, welche im deutschen Reich in den Jahren 1908—1913

schauamtlich als trichinös festgestellt worden sind: Insgesamt waren das 188 Tiere; davon stammten 53% aus Bayern, das will um so mehr heißen, als die erheblichere Versorgung des deutschen Reiches nicht von Bayern bestritten wird, als vielmehr Bayern nur den kleineren Teil der Schweine des deutschen Reiches züchtet. — Ferner ergab die Trichinenschau in Königshütte, daß die Schweine aus Russisch-Polen 24 mal öfter trichinös waren, als die einheimischen.

Größere Epidemien von Trichinose haben sich im deutschen Reich nur zwei entwickelt, seit Stäubli seine Monographie schrieb. Die eine spielte sich ab in Erlangen 1922, wo durch den Genuß von trichinösen Wurstwaren (sog. Streichwurst) an 100 Personen meist leicht erkrankt sind. Diese Epidemie hat keine Opfer gefordert. Sie ist von Fuchs beschrieben worden.

1924 hat Heissen eine Epidemie von 150 Fällen beschrieben, welche in Weingarten bei Karlsruhe abgelaufen ist. Dieser Epidemie ist nur ein 60jähriger Mann, anscheinend im Stadium der Darmtrichinose, zum Opfer gefallen.

Eine kleinere, aber sehr heftige Epidemie spielte sich 1912 in Radomo in Westpreußen ab, wo ein Trichinellenschauer fahrlässig ein schwer trichinöses Schwein freigegeben hatte. Die Krankheit befiel dort 40 Personen, von denen 15, also 37,5%, gestorben sind. Der Trichinenschauer wurde wegen fahrlässiger Körperverletzung und Tötung zu 1½ Jahren Gefängnis verurteilt.

Über die geographische Verbreitung von Trichinellen und Trichinose gibt ein Blick in v. Ostertags „Fleischschau“ Kunde. Wer darüber auf dem Laufenden bleiben will, der lese außerdem regelmäßig in den Hefen der Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene unter dem Schlagwort „Trichinose“ die kleinen Notizen nach.

Bemerkenswert sind die Erfahrungen in Dänemark, den Niederlanden, Österreich und den Vereinigten Staaten von Nordamerika.

Die Nachrichten über Dänemark verdanken wir Hoyberg, Hjortlund, Fiebiger, Gautier und Jensen. In Kopenhagen spielten, wie weiter oben schon erwähnt, die Abladeplätze („Löschplätze“) des Hausmülls als Tummelplatz und Wühlgelegenheit für Schweine eine große Rolle. Unter diesen Schweinen entdeckte man die Quelle von gehäuften Trichinosefällen der Menschen in den Jahren 1902 und 1904. Man fand, als man daraufhin jene Schweine systematisch untersuchte, fast jedes zehnte mit Trichinellen behaftet. Daraufhin führte man die Trichinellenschau ein, welche 1910 auf alles in der Stadt Kopenhagen verkaufte Schweinefleisch ausgedehnt wurde. Nun ging das Vorkommen der Trichinellen stark zurück. Wie sehr die Trichinose auch die Menschen erreicht hatte, weisen die von Hoyberg, Fiebiger und Jensen berichteten systematischen Leichenuntersuchungen in Kopenhagener Krankenhäusern auf Trichinellen aus.

Tabelle 16. In Dänemark erhobene Trichinellenbefunde an menschlichen Leichen.

Autor	Zeit	Gesamtzahl der Leichen	Zahl der trichinös befundenen Leichen	
			absolut	in Prozent
Hoyberg . . . .	1904—1905	500	17	3,01
Chievitz . . . .	1905—1906	127	4	3,8
Fiebiger . . . .	1911—1912	232	3	1,3
Fiebiger . . . .	1913—1915	295	0	0

Gautier hat über die Trichinellenbefunde bei den in Kopenhagen untersuchten Schweinen folgende Liste mitgeteilt:

Tabelle 17. Trichinellenbefunde bei Schweinen in Kopenhagen.

Zeit	Abladeplatz-Schweine		Schlachtschweine	
	Schlachtzahl	trichinöse Tiere	Schlachtzahl	trichinöse Tiere
1905	2784	242	—	—
1906	3708	329	—	—
1907	3468	270	—	—
1908	3494	237	—	—
1909	4057	293	—	—
1910	3535	145	—	—
1911	2736	40	1765	6
1912	3875	35	2520	—
1913	5406	82	1549	1
1914	5227	61	2626	—
1915	5398	23	10 991	—
1916	5065	65	1063	1
1917	5195	23	56	—
1905—1917	53 948	1845	20 570	8

Aus Holland haben 1910 Korteweg, van Asperen und Schmidt eine kleine Trichinoseepidemie gemeldet, welche sich in Wormever abspielte. Andere Erkrankungen seien in Noordwijk und in Goes vorgekommen. Wie man bei v. Ostertag lesen kann, sind bald auch in Zandvoort und Amsterdam Trichinoseerkrankungen erkannt worden. Haarlem führte zuerst die Trichinellenschau ein und fand schon unter den ersten 5000 Schlachtschweinen 5 trichinöse Tiere.

Österreich, das schon sehr frühzeitig auf Grund eines bei Zenker eingeholten Gutachtens die Haltung oder Züchtung von Schweinen durch Wasenmeister verboten hatte (Ministerialerlaß vom 10. V. 1866; Med. Jahrbücher Bd. 13, S. 81; Wien 1867), hat relativ wenig mit Trichinoseepidemien zu tun gehabt, wahrscheinlich deshalb, weil in seinen Ländern der Genuß rohen Fleisches, wie roher oder schwach gewürzter Wurst wenig geübt wird. Eine kleine Trichinoseepidemie in Linz, die sich 1907 und 1908 abspielte, hat Gaisböck 1909 beschrieben. Zwar hat man sich damals sehr bemüht,<sup>1)</sup> die Ausdehnung der Epidemie, die ja wohl nicht sehr groß gewesen sein kann, zu verschleiern; gleichwohl ist Gaisböcks Arbeit aus verschiedenen Gründen von Bedeutung, z. B. auch deshalb, weil sie die bis dahin im alten Österreich bekannt gewordenen Trichinosefälle registriert aufweist. Am Ende des Weltkrieges sind in Wien mehrere Fälle von Trichinose festgestellt worden (Edelmann, Saxl). 1924 und 1926 haben Steyrer, Loos und G. B. Gruber über die erstbeobachteten Trichinoseerkrankungen in Tirol (Innsbruck) Mitteilung gemacht. Insgesamt sind in den Jahren 1924 bis Frühjahr 1926 innerhalb der Grenzen der österreichischen Bundesrepublik 18 Vorkommnisse menschlicher Trichinose mit 4 Todesfällen (= 22%) bekannt geworden. (Decastello, Henneberg.)

Über die Trichinose in den Vereinigten Staaten von Nordamerika geben Notizen in v. Ostertags „Fleischschau“ Aufschluß. Die Lesung seiner Ausführungen ergibt, daß die manchmal gehörte, mit den bekannten Trichinel-

<sup>1)</sup> Nach mündlicher Mitteilung Gaisböcks an den Verfasser.

lenfunden in amerikanischem Schweinefleisch in Widerspruch stehende Meinung, man kenne auf dem amerikanischen Kontinent keine Trichinose, ganz und gar irrtümlich ist. Hier sei auf Billings, ferner auf Belfield und Atwood als auf Gewährsmänner früherer Verhältnisse in Nordamerika verwiesen. Wie vorhin schon gesagt, wollen 1842 Bodewitsch und Jackson bei einem an Rheumatismus leidenden Mann nach dem Tod Trichinellen nachgewiesen haben. Seitdem seien, so gibt Ransom an, etwa 1550 Fälle von Trichinose bekannt geworden, von denen 240, d. h. 16%, tödlich verliefen. Leichenstatistiken von verschiedenen Autoren geben überraschende Trichinellenbefunde zu erkennen:

Tabelle 18. Trichinellenbefunde an menschlichen Leichen in Nordamerika.

Autor	Zeit	Ort	Gesamtzahl der Leichen	Trichinöse Leichen
Thornbury . . .	1894	Buffalo	21	14,29 %
Osler . . . . .	1898	—	1000	0,6 %
Williams . . . .	1901	Buffalo	505	5,34 %

In einer Botschaft vom 12. IV. 1912 verlangte der Präsident der Vereinigten Staaten von Nordamerika einen besonderen Kredit von 1 Million Dollar, damit man die Einführung der Trichinellenschau für all jenes Schweinefleisch durchführen könne, das zu solchen Nahrungsmitteln verarbeitet werde, welche man roh zu genießen pflege. In der Tat geht aus einem Bericht von Ransom (Briefl. Mitt. an v. Ostertag, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 31, S. 46. 1921) hervor, daß in den Vereinigten Staaten besondere Vorbeugungsmaßnahmen gegen Trichinosegefahr nur durchgeführt werden bei Fleisch und Fleischwaren, die üblicherweise ohne vorherige Kochung verzehrt werden.

Daß in Nordamerika die Trichinose des Menschen keine so seltene Erscheinung ist, geht auch aus der Teilnahme amerikanischer Autoren an der klinischen Erforschung der Trichinose, sowie aus den reichlichen Beiträgen zur Kasuistik hervor, an der sich die englisch sprechende Medizin von je lebhaft beteiligt hat [Brown, Thayer und Brown, Packard, Da Costa - Chalmers and Rae Shephard Dorsett, Melbersh und Fussel, Frothingham, Dobson, Parker, Janeway, Herrick and Janeway, Thompson, Albert, Hirsch, Cross, Mercur and Barach, Van Cott and Lintz, Lintz, Elliot, Bloch, Bloch and Hassin, Herrick, Bernstein, Hall, Leen, Sicard, Rob. A. Keilty, Pratt, Wohl, Kahn, McNerthney and Mc. Nerthney, Lintz, Tyzzer and Homey, McGinns, Vance und Ryder, Bettison, Seymour, G. B. Hassin and Isadore B. Diamond, Cummins and Carson, Salzer, J. Meyer u. a. m.<sup>1)</sup>].

## 2. Pathologie der Trichinose.

Es liegt nicht im Rahmen dieser Zusammenstellung, die ganze Pathologie der Trichinose von Grund auf mit all ihren Beiträgen und dem kleinen Rankenwerk der klinischen Beobachtung hier wiederzugeben. Es sollen nur wesentliche Punkte, über die in den letzten 20 Jahren Neues und Wissenswertes zutage ge-

<sup>1)</sup> Ein von D. Burrows mitgeteilter Fall von Trichiniasis in Sierra Leone war nach der Beschreibung des Autopsiebefundes sicherlich keine Trichinose; denn der Autor beschreibt die Wurmbefunde auf und in der Leber und dem Mesenterium, was für Trichinose nicht zutrifft.

fördert wurde, berücksichtigt werden. Im übrigen sei verwiesen auf Kratz, Rupprecht, Stäubli, Seifert, Mathes, His, Zinn, Schönborn, Peiper, Reye, Straub, sowie auf Cohnheim, Knorr und Gg. B. Gruber (I u. 3).

Als das Stäubliche Buch über die Trichinose erschien, da stand als eigenartige pathologische Erscheinung, welcher man mit Recht großen diagnostischen Wert zuschrieb, die Eosinophilie des Blutes der Trichinösen im Mittelpunkt der Untersuchungen. Seitdem hat man sich mit der Blutuntersuchung bei Trichinose sehr viel beschäftigt. Stäubli selbst hatte vergleichende Tierversuche über die Blutveränderungen im Verlauf der Trichinose vorgenommen. Diese ergaben als wesentliche Erkenntnis, daß die eosinophilen Leukozyten des Blutes nach trichinöser Infektion eine Vermehrung erfahren, eine Tatsache, auf welche schon früher von Thayer und von Brown aufmerksam gemacht worden war. Diese Vermehrung der eosinophilen Zellen deutete Stäubli als eine unter chemotaktischen Einflüssen erfolgende Ausschwemmung aus den Bildungsstätten der eosinophilen Leukozyten. Schleip nahm an, daß schon Stoffe, welche bei der Freiwerdung der Muskeltrichinen vom Darm aus wirken können, als Reiz für die folgende Eosinophilie aufzufassen seien. Indes kam Stäubli anhand seiner Tierversuche zu dem Ergebnis, daß vor Auswanderung der jungen Trichinellenbrut keine Eosinophilie bestände. Das zeitliche Zusammenfallen der Vermehrung der eosinophilen Zellen mit der Wanderung der Jungtrichinellen gab ihm vielmehr den Grund zur Vermutung, daß beide Vorgänge im engen kausalen Zusammenhang stünden. Man könnte an Stoffe denken, die von den jungen Trichinellen ausgeschieden, einen positiv chemotaktischen Einfluß ausüben.

Stäubli nennt bei dieser Gelegenheit als Ort des Vorkommens eosinophiler Zellen (beim trichinösen Meerschweinchen) Blut, Darmwand (nur mäßig vermehrt), Peritonealflüssigkeit Mesenterien (wo auch in der Norm Eosinophilie vorkommen), Lunge, Endokard, Myokard, Perimysium, Nieren (selten). In der Leber fand er sie nicht. Für den trichinösen Menschen habe ich in 5 letalen Fällen diese Verhältnisse ebenfalls untersucht und gefunden, daß man ein Gesetz über den Fundort der eosinophilen Zellen nicht aufstellen kann; zum mindesten ist der Befund nach den Zeiten des akuten oder subakuten Ablaufes der Trichinose verschieden. Nach Tod in der 5. Woche der Trichinose fand ich im Infiltrat der Dünndarmschleimhaut wenig Eosinophilie, in der trichinösen Muskulatur waren sie wechselnd an Zahl, ebenso im Myokard; subendokardial und subperikardial waren sie manchmal in Zügen und Herden zu finden. In Nieren und Leber vermißte ich sie; im leptomeningealen Gewebe eines meiner Fälle waren sie vorhanden. Dagegen erwies sich in allen drei Fällen das Knochenmark der Rippen und des Sternums reich an Eosinophilen, die dort ihre Wiege hatten; eine dieser Beobachtungen hat Knorr veröffentlicht und dabei das Knochenmark abgebildet. In der 8. bis 9. Woche nach der Trichinellenaufnahme fand ich keine eosinophilen Infiltrate in der Muskulatur; und auch im Herzfleisch fehlten die eosinophilen Zellen, ein Befund, der übrigens Simmonds, wenn auch nicht so ausgesprochen — schon in der 7. Woche der Trichinose aufgefallen, während Huebner, Christeller, Prym und Proskauer in der 4. bis 6. Woche unzweifelhafte Myocarditis eosinophila festgestellt haben (Abb. 1). Graham, der im Tierversuch diese Herzerkrankung bei Trichinose entdeckte, fand einmal —



9 Tage nach der Infektion — keine, ein andermal — 14 Tage nach der Infektion — deutliche eosinophile Leukocyten im Herzgewebe. Stäubli fand im Meerschweinherz diese Zellen gerade unter dem Endokard in ganzen Ansammlungen, an manchen Orten auch mit reichlichen Lymphocyten vermischt; kleingranulierte, polymorphkernige (neutrophile) Leukocyten fehlten sozusagen ganz. Es zogen sich solche Anhäufungen eosinophiler Zellen oft tief in das Myokard hinein. Direkte Beziehungen solcher eosinophiler Zellherde zu Trichinellen ließen sich in den Herzen unserer Fälle bisher nicht ersehen, auch nicht in den

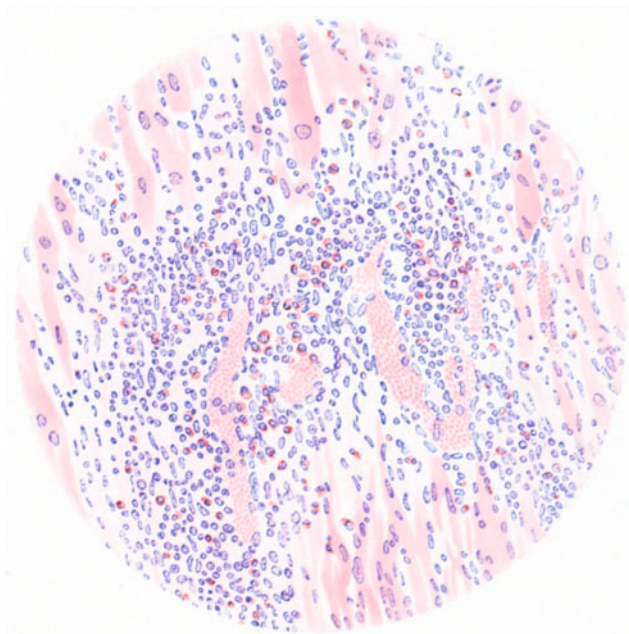


Abb. 1. Myokarditischer Herd mit reichlich eosinophiler Leukocytenbeteiligung eines in der 5. Woche der Trichinose verstorbenen Mannes von 39 Jahren. (Eigene Beobachtung.)  
Optik: Zeiß Apochr. 8 mm; Ok. 6.

Versuchstieren von Stäubli, wenschon dieser Autor ebenso wie wir gelegentlich eine verirrte Trichinelle im Herzmuskel angetroffen hat. (Vgl. auch Zoller!)

Gaisböck fand in der 3. Krankheitswoche die eosinophilen Zellen des Blutes stark vermehrt. Diese Eosinophilie ließ sich weit in die Rekonvalescenz hinein verfolgen; bei völliger Genesung und bestem Wohlbefinden zeigten die ehemals Kranken nach 6 Monaten, ja selbst nach 1 Jahr noch ansehnliche Eosinophilenvermehrung. Eine Abnahme der eosinophilen Zellen auf der Höhe der Erkrankung fiel mit einer Verschlimmerung des Befindens zusammen, sei es infolge einer sich nun geltend machenden Mischinfektion oder von Lungenkomplikationen bei eingetretener Venenthrombose.

Die Bluteosinophilie beginnt nach Stäubli etwa 8 Tage nach der Infektion. Auf meine Anregung hat Bittner bei hochinfizierten Kaninchen die cytologischen Blutverhältnisse in ihren Einzelheiten geprüft. Er zählte dabei die bei der Infektion den Versuchstieren eingegebenen Trichinellen und fand, daß bei

einer Gabe von 10 000—15 000 Trichinellen gute, sprechende Resultate erzielt wurden, während geringe Dosen keine deutliche Erscheinungen zuließen und ein höherer Grad der Infektion den baldigen Exitus herbeiführte, wie aus der Tabelle 19 sich ergibt:

Tabelle 19. Beginn der Bluteosinophilie bei Kaninchen nach Trichinellenfütterung in Versuchen A. Bittners.

Versuchstier	Tag der Infektion	Menge der eingegebenen Trichinellen	Beginn der Bluteosinophilie	Bemerkungen
I	27. VII.	10 000—15 000	5. VIII.	—
II	27. VII.	10 000—15 000	11. VIII.	—
III	27. VII.	10 000—15 000	7. VIII.	—
IV	27. VII.	10 000—15 000	7. VIII.	—
V	20. VIII.	10 000—15 000	—	gest. 9. IX. an Darmtrichinose
VI	19. VII.	10 000—15 000	28. VII.	—
VII	11. IX.	10 000—15 000	20. IX.	—
X	19. VIII.	12 000—15 000	29. VIII.	Entmilzte Kaninchen
XI	19. VIII.	12 000—15 000	30. VIII.	„ „

Es zeigt also diese Tabelle in ungefähr zutreffender Bestätigung der Befunde Stäublis, daß zumeist in der 2. Woche, durchschnittlich am 11. Tage nach der Trichinoseinfektion die Bluteosinophilie eintrat. Auch bei Tieren, welchen längere Zeit vorher die Milz exstirpiert worden war, offenbarte sich diese Erscheinung im gleichen Zeitabstand. Allerdings stieg sodann bei den entmilzten Tieren die Eosinophilienkurve höher an.

Über die Höhe der Bluteosinophilie beim Menschen gehen die Befunde bei den verschiedenen Beobachtungen oft weit auseinander, was allerdings auch mit dem Zeitpunkt der Blutuntersuchung zusammenfällt. In der Tabelle 20 sind etliche Angaben aufgezeichnet:

Tabelle 20. Höhe der Eosinophilenzahl im Blute verschiedener trichinöser Menschen.

Autor	Jahreszahl	Eosinophile in %	Autor	Jahreszahl	Eosinophile in %
Stäubli	1909	26	Albert	1910	4—72
„	1909	36	Hirsch	1910	18—45
„	1909	14	Reye	1917	53
„	1909	24	His	1917	28—73
„	1909	33	Schönborn	1918	40
„	1909	28	Veiel	1919	25—45
„	1909	25	Blanck	1920	36
Gaisböck	1909	30,81	Maase u. Zondek	1920	45
„	1909	34,40	Steyrer <sup>1)</sup>	1924	27
Dobson	1909	31	„	1924	27
Thompson	1910	30—80	„	1924	24,8
			„	1926	66

In dieser Liste sind absichtlich die Höchstzahlen der eosinophilen Leukozyten genannt, welche sich in fortlaufenden Blutzählungen jeweils gefunden haben. Diese Zahl muß nicht so hoch sein — und es ist von Interesse zu hören,

<sup>1)</sup> Zitiert nach Gg. B. Gruber.

daß bei sehr schweren Infektionen die Eosinophilie fehlen kann, ebenso wie öfter bemerkt worden ist, daß beim Nachlassen der Kräfte schwer erkrankter Trichinöser die Eosinophilenkurve sank (Huebner). Schönborn spricht deutlich aus, was wir selbst aus den Tierversuchen entnommen haben, daß die Eosinophilie nicht im geraden Verhältnis zur Schwere der Erkrankung steht, ja, daß sie in den schwersten Fällen von Anfang an gering bleiben kann. Huebner macht andererseits auf hohe Eosinophilenzahlen bei leichter Trichinose von Kindern aufmerksam. Jedenfalls ist für die Klinik von Wichtigkeit, daß ein Fehlen der Eosinophilen nicht gegen Trichinose spricht (Blank).

Man versuchte auch den Stoffen auf den Grund zu kommen, welche die Eosinophilie verursachen sollen. Die Frage, ob Trichinellenstoffe als Chemotacticum wirkten, wollte Stäubli durch Einspritzung eines Extraktes klären, welches er durch Zerreiben trichinöser Muskeln im Mörser unter Glycerin oder Kochsalzlösung erhielt. Aber keines der Extrakte ließ eine Wirkung im Tierversuch zu. Fuchs injizierte Meerschweinchen kleine Dosen Serums trichinöser Menschen und erhielt in 2 Versuchen eine geringe Eosinophilie, welche bei Einspritzung normalen Menschenserums ausblieb. Huebner hat versucht, durch Transplantation trichinösen Muskels in nichttrichinöse Muskulatur die Frage der Eosinophilenherkunft zu klären; dabei gelangte er zum Schluß, daß die Eosinophilen zur trichinösen Muskulatur zuwanderten, also aus dem strömenden Blut stammten. Bittner hat in seinen breit angelegten und durch eingehendste histologische Prüfung ausgezeichneten Tierversuchen eine starke Markeosinophilie in den Knochen festgestellt — ganz entsprechend unseren und Knorrs Befunden beim Menschen. Diese Markeosinophilie erstreckte sich nicht allein auf myelocytäre Zellen, sondern bestand auch in einer reichlichen Gegenwart echter, reifer, polymorphkerniger, eosinophiler Leukocyten, wobei an manchen Stellen derartige Grade erreicht wurden, daß richtige Eosinophilocytenhäufchen beisammenlagen. Über Knochenmarksbefunde bei trichinösen Menschen haben auch Howard und Huebner Mitteilung gemacht.

Die übrigen Blutbestandteile spielen nicht die große Rolle, wie die eosinophilen Zellen im Verlauf der Trichinosis. Stäubli gibt an, daß in der ersten Zeit nach der Infektion leicht eine Polychromophilie, ja Hyperglobulie eintrete, die sich dann im Verlauf der Krankheit in eine Anämie wandle. Besonders starke Irritation der roten Blutzellen fand Stäubli bei trichinös gemachten Ratten, so daß er angenommen hat, das Trichinellengift wirke auf Ratten wie ein Blutgift ein. Gaisböck hat bei seinen Kranken keine Polychromophilie gefunden, auch der Blutfarbstoff blieb annähernd auf gleicher Höhe; dagegen schienen ihm die Blutplättchen vermehrt zu sein, was auch Schleip aufgefallen war, und später Blank wiederholt feststellte im Gegensatz zu Eisenhardt. In Bittners Kaninchenversuchen konnte man gelegentlich ein ganz minimales Ansteigen der roten Blutzellen während der Trichinose wahrnehmen. Im allgemeinen blieb sich die Erythrocytenzahl aber gleich. Blank konnte in einem menschlichen Trichinosefall das Vorkommen einer polycythämischen und polychromen Reaktion bestätigen, von der Stäubli sagte, sie beruhe vielleicht auf Bluteindickung. Die Verhältnisse dieser Erythrocythämie hat Blank näher zu klären gesucht; er lehnte die Annahme einer relativen Erythrämie infolge Bluteindickung ab, nahm vielmehr eine absolute Erythrämie an, welche

durch eine gleichzeitige, von Blank festgestellte Hydrämie (Eiweißverarmung des Blutplasmas) ausgeglichen werde. Das alles beruhe auf einer Capillarschädigung, welche schnelle Ausgleichsschwankungen im Wasserhaushalt der Gewebe herbeiführte und zugleich als Reiz auf die hämopoetischen Stätten wirke. Edelm ann sah bei erhöhtem Färbeindex Oligocythämie, Polychromophilie, Anisocytose, punktierte Erythrocyten und Normoblasten; der Fall war aber nicht rein, sondern durch Streptokokkämie kompliziert. Eine Kranke Steyrers wies Anisocytose, auffallende Kleinheit und Polychromasie der Erythrocyten auf.

Was die Leukocyten betrifft, so pflegen sie bei der Trichinose absolut vermehrt zu sein, wenn sie auch relativ — im Verhältnis zur Eosinophilenzahl — also prozentual erniedrigt erscheinen (Stäubli, Gaisböck, Bittner, Strauss, Putter, Eisenhardt, Maase und Zondek, Matthes). Die von den Amerikanern früher so oft gemeldete Leukopenie ist also oft nur eine scheinbare, die man relativ auffassen muß (Blank). Immerhin kann gelegentlich wohl auch echte Leukopenie vorkommen. Dagegen scheinen mir die Lymphocyten in der Anfangszeit der Erkrankung zurückgedrängt zu sein, um später wieder anzusteigen. Daß bei interkurrenten Erkrankungen oder bei Komplikationen durch Infektion oder Thrombose gewaltige Sturz- oder Hebungsbewegungen im Kurvenbild der einzelnen Blutzellen sich bekunden können, geht schon aus obigen Feststellungen hervor.

Die Bewegung, welche sich im ganzen Blutzellenkurvenbild der Trichinösen spiegelt, wird bei Untersuchung des Knochenmarks im Fall der Trichinose verständlich. Darüber finden sich bei Stäubli, Opie, Hübner, Howard, Knorr, Nodproschky, Bittner und Gg. B. Gruber Anmerkungen, welche indes nicht in allen Punkten übereinstimmen. Auf Grund eigener Erfahrung kann ich Stäubli durchaus beipflichten, daß auch bei extremen Veränderungen des Blutbildes sich die Knochenmarksverhältnisse noch in den Grenzen der physiologischen Breite bewegen; d. h. es ist nicht das ganze System des Knochenmarks in ein hyperplastisches, rotes Mark verwandelt, es ist nicht das Fettmark überall verdrängt — auch nicht beim Versuchstier — und es ist die an vielen Stellen gesehene Verdichtung und Zellvermehrung des Knochenmarks nicht durch eosinophile Markzellen und Leukocyten, sondern auch durch Markelemente aller Arten bedingt. Selbstverständlich geht mit dem sturzartigen Abnehmen oder Verschwinden einer Zellart im Blutbild nicht zugleich eine Ausmerzung dieser Zellen aus dem Knochenmark einher (vgl. den Briefwechsel zwischen Stäubli und Knorr bei Bittner).

Diese in zum Teil sehr eingehenden, mühevollen Vergleichszählungen und histologischen Untersuchungen niedergelegten Befunde am Blut und am blutbildenden Apparat lenkten den Sinn stetig auf die Frage nach biochemischen Umständen hin, welche als Veranlasser solch sichtbarer reaktiver Erscheinungen gelten könnten. Früher wurde nur der in der Morphe der Körperstrukturen störende Einfluß der Trichinellen, die hier die Darmwand verletzten, dort vermutlich die Capillaren und Lymphzellen verstopften, und die vor allem den Muskel schwerst aus seiner gebundenen Ordnung rissen, unter Beschuldigung des so gesetzten physikalisch-mechanischen Reizes für die Krankheitsfolgen verantwortlich gemacht. Heute ist man in der Erklärung der Pathogenese weiter vorgeschritten. Das verdanken wir dem Würzburger Pharmakologen Flury,

der uns hierfür durch ausgezeichnete Untersuchungen über die physiologische Pathologie und Toxikologie der Trichinose die Augen geöffnet hat.

Bei der chemischen Untersuchung trichinöser Muskeln fand Flury erstens den Wassergehalt vermehrt, zweitens den Inhalt an Glykogen vermindert, ja die Muskelfäserchen waren häufig glykogenfrei, während die Trichinellen sehr reich an diesem Speicherungsstoff erschienen<sup>1)</sup>. Drittens waren die wasserlöslichen Extraktionsstoffe, speziell ihre nichtkoagulierbaren Bestandteile, vermehrt. Viertens schienen Kreatin und Purine anfangs verringert, später manchmal vermehrt. Fünftens war der Gesamtstickstoff verringert. Sechstens erwiesen sich auch Ammoniak, Milchsäure, flüchtige Säuren und Gesamtsäurigkeit vermehrt, während siebentens der Muskelfasergehalt beträchtlich verringert war. — Verfettungen oder Verkalkungen fehlen im Frühstadium der Muskeltrichinosis bei Versuchstieren. (Hierzu möchte ich anmerken, daß bei tödlicher, menschlicher Trichinose sich schon Anfang der 5. Woche nach der Infektion allerschwerste, fein- und gröbertropfige Fettdegeneration der Skelettmuskulatur finden kann, wie ich erst kürzlich bei der Sektion einer 50jährigen Frau erfuhr. Vgl. Nevinny!) Aus der Leber trichinöser Tiere schwindet nach Flury das Glykogen; dagegen wird ihr Stickstoffgehalt vermehrt; auch aus den Nieren wird bei der Trichinose alles Glykogen ausgeführt.

Das Blut trichinöser Tiere ist zur Zeit der schweren Muskelirritation hydrämisch, auch durch Verminderung der Blutkörperchenresistenz ausgezeichnet, wie Flury fand. Bei trichinösen Kaninchen und Katzen fiel der hohe Gehalt des Blutes an Nucleoproteiden auf. Auch zeigten schwertrichinöse Tiere öfter starke Albumosenreaktion des Blutserums. Der Harn erfährt im Fall erheblicher Trichinelleneinverleibung in das Wirtstier weitgehende Veränderung, welche nicht auf Nierenschädigung, sondern auf Wasserretention beruht. Manchmal sieht man nach vorübergehender Verringerung eine gesteigerte Ausscheidung von Kreatinin und Purinbasen. Wie beim Menschen zeigt der Harn trichinöser Katzen und Hunde starke Diazoreaktion. Solcher Harn enthält fast regelmäßig Fleischmilchsäure; sein Ammoniakgehalt ist vermehrt, das gilt auch von den, durch Phosphorwolframsäure fällbaren Substanzen und gilt von flüchtigen Fettsäuren. Indikan und Phenol treten ebenfalls vermehrt auf. Ein in der 3. bis 6. Krankheitswoche jeweils aufgefangener Katzenurin war manchmal so konzentriert, daß sich an den Wandungen des Sammelgefäßes eisblumenähnliche Krystallniederschläge zeigten. Man konnte solchen Harn durch Ansäuern mit konzentrierter Salpetersäure zu einem Harnstoff-Nitratbrei umwandeln und ihn wegen der nebenbei erfolgenden Indigobildung vorübergehend tief dunkelblau färben. Hier sei angemerkt, daß der Harn trichinöser Menschen — auch sehr schwer erkrankter — nicht immer eine positive Diazoreaktion ergibt (Lohse, Steyrer, Zinn u. a.). Simon und Wirbel haben schon frühzeitig auf das Vorkommen von Fleischmilchsäure im Harn Trichinöser aufmerksam gemacht. Huebner hat sie in seinen Fällen nicht gefunden. Über das Auftreten von Albuminen und Cylindern im Urin wird weiter unten berichtet. Über den Indikangehalt und den Urobilinogen- und Urobilingehalt des trichinösen Harns lassen sich Regeln nicht aufstellen (vgl. Stäubli).

<sup>1)</sup> Nach Maase und Zondek sind auch die Leukocyten gelegentlich bei Trichinösen sehr glykogenreich befunden worden.

In toxikologischer Untersuchungen fand Flury weiterhin, daß im trichinösen Muskel stark lokal reizende Substanzen sowohl saurer, als neutraler, als basischer Natur vorhanden sind, unter denen freie Säuren (flüchtige Fettsäuren), Milchsäure und wahrscheinlich den Purinbasen verwandte Stoffe in Betracht kommen. Daneben gelten wohl Isotoniestörungen des ödematischen Muskels als sensible Reizungsumstände. Bei subcutaner oder intravenöser Einverleibung von Extrakten trichinöser Muskeln in Hunde, Katzen, Frösche ergaben sich Bewegungsstörungen, Steifigkeit, Schmerzen, Ermüdungserscheinungen, gegebenenfalls auch Koliken, Gastroenteritis mit Blutaustritten, ja nach einigen Tagen im Einzelfall der Tod, also Erscheinungen, welche in ihrer Gesamtheit, wenn auch vielleicht weniger stark ausgeprägt, dem Bild der akuten Trichinose des Menschen eigen sind. Diese Gifte stellen in erster Linie Stoffe aus der pharmakologischen Gruppe des Coffeins, nämlich Purinbasen und diesen Substanzen chemisch und pharmakologisch nahestehende Verbindungen dar. Die Muskel-extrakte erzeugten beim Frosch deutliche Lähmung der motorischen Nervenendigungen — etwa nach Art des Curarins.

Es handelt sich, wie eingehendere Analyse zeigte, um eine Lähmung der motorischen Endplatten durch basische Stoffe, von denen das Carnosin, Carnitin und Methylguanidin besonders wirksam sind. Vielleicht, so meint Flury, entspricht der von ihm nachgewiesenen Verminderung des Gehaltes der trichinösen Muskeln an Creatin eine Vermehrung an Methylguanidin. Solche curarin-artige Stoffe enthält auch der Harn trichinöser Tiere. Man kann sie als Fraktionen basischer Natur gewinnen. Sie ergeben starke Diazoreaktion.

Während bei normalen Muskeln Ermüdungsstoffe nicht leicht zu fassen sind, gelang dies Flury unschwer beim trichinösen Muskel, der so starkem Zerfall unterliegt; man findet diese Stoffe in Form saurer Zerfallsprodukte, der Milchsäure und flüchtiger Säuren des Creatins, der Purinbasen und anderer Stoffe, z. B. der stickstoffhaltigen Fleischbasen. Daneben sind solchen Muskeln offenbar noch sehr labile Giftstoffe eigen, die schon beim chemischen Isolierungsversuch deutlich abgeschwächt werden.

Natürlich hindert auch die Ödembildung schon mechanisch die Muskel-tätigkeit. Das circumscrippte, lokale Ödem in der Nähe der einzelnen Trichine erklärt Flury mit der von ihm gefundenen Säurebildung der Trichinellen, welche eine starke Quellung der befallenen und der umgebenden Muskelfasern bedingt. Das allgemeine Ödem aber scheinen nucleoproteide Substanzen zu veranlassen, welche aus den chemisch stark veränderten Muskeln an das Blut abgegeben werden.

Ferner ist es Flury nicht zweifelhaft, daß noch gewisse toxische Änderungen in der Leistung der feinsten Gefäße berücksichtigt werden müssen. Dafür sprechen die oft bei trichinösen Versuchstieren gefundenen Hämorrhagien und ungleiche Blutverteilungen in den Geweben. Beim trichinösen Menschen treten oft Bindehautblutungen auf, bei trichinösen Frauen sah man die Monatsregel unerwartet eintreten. Flury denkt, daß es sich hier um die Wirkung von Capillargiften handelt, welche die Würmer selbst produzieren — ähnlich wie dies von den Askariden gilt. Es komme zu Ödemen infolge Hydrämie und Vergiftung des Capillarendothels. Auch die katarrhalischen und dyspnoischen Lungenerscheinungen bei Trichinösen seien wohl mehr auf toxische Schädli-

gung der Lungencapillaren, als auf Störungen oder Behinderungen der Atemmuskulatur zu beziehen.

Ferner hat sich die Anwesenheit temperaturerhöhender Substanzen (wohl in Stoffen der Purinreihe verkörpert) im trichinösen Muskelextrakt erweisen lassen.

Die Eosinophilie des trichinösen Blutes faßt Flury als wahrscheinlichen Ausdruck einer Schutzwirkung auf, die vielleicht weniger auf die Trichinenwirkung als auf den Zerfall des vergifteten eigenen Muskels zu beziehen sei.

Den oft leichten Verlauf der Kindertrichinose — unter den 101 Todesfällen der von Kratz beschriebenen Hederslebener Epidemie fand sich kein Kind unter 14 Jahren — schreibt Flury der Eigenart des wachsenden Organismus zu, dessen besonderer Stoffwechsel die Zerfallprodukte des Muskels schneller viel weiter umbauen und als Bausteine verwenden könne, als jener des Erwachsenen. Auch möge der relativ größeren Leber des Kindes eine erhöhte Bedeutung zukommen. — Der zweifellos leichte Verlauf der Trichinose kleiner Kinder — Kinder in der Pubertät können dagegen schon recht schwer mitgenommen werden —, erinnert an das oft behauptete ganz verschiedenartige Verhalten der Tiere gegenüber der Trichinelleninfektion. Jedenfalls ist seit Leuckarts und Virchows Zeiten die leichte Maßnahme, Kaninchen trichinös zu machen und am Leben zu erhalten, bekannt. Dasselbe gilt vom Meerschwein. Stäubli hat viel an Ratten gearbeitet und gefunden, daß sie empfindlicher als jene Versuchstiere sind. Ja, er sprach ihnen eine so hohe Empfindlichkeit gegen die Trichinellengifte zu, daß ihm die Ratten, da sie meist schon an der Darmtrichinose starben, geradezu ungeeignet erschienen, eine längerdauernde Wirtsrolle in der Arterhaltung der Trichinellen zu spielen. Darüber wurde schon beim Kapitel der Trichinellenwirte gehandelt. Es ist kein Zweifel, daß ein gewisser Unterschied in der Empfindlichkeit der Tiere besteht. Das geht am besten aus dem Vergleich der Mengen an Trichinellen hervor, welche man den Versuchstieren zumuten kann. Die Zahlen, welche Gastel oder Bittner für die so kleinen Meerschweinchen und Kaninchen als Trichinelleneinzeldosis überrechneten, muß man auf das Gewicht dieser Tiere beziehen. Vergleicht man das so gewonnene Verhältnis mit dem Gewicht des Menschen und den anamnestischen Bekundungen über die Menge genossenen Schweinefleisches in Fällen der menschlichen Trichinose, so erscheint in der Tat das kleine Tier etwas widerstandsfähiger als der Mensch — mit Ausnahme der Ratten, welche in der Tat sehr heftig schon auf kleinere Dosen erkranken. Es muß aber, da stimme ich Ströse und de Jong durchaus zu, die Meinung korrigiert werden, als könne man nicht auch Ratten trichinös machen und dabei doch am Leben erhalten. Das ist nur eine Frage der Dosierung. Auch der Hund wird bei richtig gewählter Art des Trichinellenköders (die Trichinellen sollen gut verkapselt sein!) und bei wiederholter Fütterung trotz seiner besonders sauren Magensaftverhältnisse unschwer trichinös. — Die Beobachtung der Laboratoriumstiere zeigt auch, daß sie sich krank fühlen, besonders wenn die Einwanderung der Jungtrichinellen im Gang ist, vorausgesetzt, daß es sich um eine schwere Infektion handelt. Wenn man in den Schriften der praktischen Tierheilkunde fast nichts über die Trichinose des Schweines lesen kann, so liegt das daran, daß man unter den Verhältnissen der Mästung im Stall weniger Gelegenheit hat, Krankheitszeichen am Schwein

zu bemerken. Auch muß man daran denken, daß hier die Verhältnisse anders sind als im Laboratoriumsversuch. Die Tiere — auch die frei laufenden Schweine, Hunde und Katzen, wie die wilden Ratten — werden sich nicht nur mit dem trichinösen Köder in einer Mahlzeit und in großem Umfang befassen; sie fressen alles mögliche, aber sie kommen im Verlauf der Zeit wiederholt mit trichinellenhaltigen Abfällen in Berührung und nehmen Teile davon auf. Da die Trichinellenkrankheit keinerlei Immunität hinterläßt, kann so mehr und mehr eine dichte Muskeltrichinose in den Wirtstieren zustandekommen. Im Laboratoriumsversuch sah man (Leuckart, de Jong), daß auch die oft genannte Unempfindlichkeit des Schweines gegen Trichinose ihre Grenzen hat. Es können, genau wie die Ratten, die Schweine nach überreicher Aufnahme von Trichinellen schon an der Darmstörung zugrunde gehen.

Nur zwei Gesichtspunkte sind es, welche für die verschiedene Schwere der Trichinose bei Mensch und Tier in Frage kommen: Erstens hängt die Schwere der Reaktion zweifellos ab von der Menge der verfütterten Trichinellen; zweitens hängt die Reaktion ab von der heftigen oder trägen Antwort des befallenen Körpers auf die Giftreize durch die Trichinellen. Und da gibt es Unterschiede in der Art des Tieres, ja, es gibt auch individuelle Unterschiede; diese individuellen Unterschiede erkennt man beispielsweise beim Menschen an der Verschiedenheit, mit der nach dem Genuß schwer trichinösen Fleisches die Krankheitszeichen eintreten: Manche erkranken schon schwer mit heftigen Darmzeichen in den nächsten 24 Stunden, andere machen ein „Inkubationsstadium“ von Tagen bis Wochen durch, wobei allerdings fraglich ist, ob man von „Inkubation“ sprechen kann; es scheint bei ihnen nur die Darmwand auf die Ansiedlung der Trichinellen kaum zu reagieren. Hier liegen noch allerlei Fragen für die pathologische Forschung offen, z. B. jene, ob innerhalb der Kapseln stark und lang verkapselter Muskeltrichinellen vielleicht besonders reichliche und intensive Giftstoffe liegen, welche trotz für die Trichinellen sonst ungünstiger Magenverhältnisse einen schnelleren Krankheitsauschlag bewirken können, als wenn dies verspeiste Fleisch nur Jungtrichinellen in beginnender Verkapselung enthalten hätte. Oder ob lediglich durch individuell verschiedene Verhältnisse der Magendarmchemismus die Ansiedlung der Trichinellen im Dünndarm bei manchen verzögert, bei anderen beschleunigt würde. — Jedenfalls haben wir bereits gelernt, nicht allzusehr auf die übermäßige Empfindlichkeit der Ratten gegen Trichinellen, noch auf die hohe Widerstandsfähigkeit des Hundes gegen diese Würmchen zu vertrauen und darauf naturgeschichtliche Theoreme zu errichten; denn die praktische Trichinenschau zeigt doch in vielen, vielen Fällen — hier die Ratten, dort die Hunde trichinös.

Auch die pathologische Anatomie nahm Anteil an der neueren Vervollständigung und Klärung der Trichinosepathologie. So ist auf Knorrs Arbeit verwiesen, in der einzelne Fragen der Muskelveränderungen bei Trichinose näher beleuchtet wurden, nachdem schon vorher Soudakewitsch und Graham auf diesem Gebiet Gutes geleistet hatten. Die Einzelheiten, welche im Verlauf der Muskeltrichinose zu sehen sind, bieten auch viel, über die Trichinose selbst hinausgehendes Interesse. Flury gelang es, beim Versuchstier im Stadium der akuten Trichinose nicht, eine fettige Degeneration der Muskulatur mittels der chemischen Nachweismethoden darzutun. Soudakewitsch hat



aber für den Menschen über das Vorkommen einer „Degenerescence graisseuse“ am Muskel wie von einer Selbstverständlichkeit gesprochen; eine von ihm darüber angekündigte Arbeit scheint ausgeblieben zu sein. Nun habe ich selbst zweimal solche fettige Muskeldegeneration bei Trichinösen gesehen; Nevinny hat das fragliche Material ausführlich bearbeitet. Der eine Fall betraf eine in der 5. Woche verstorbene Frau. Ihre Muskeln waren auf das Schwerste degeneriert; sie zeigten eine hochgradige, allerdings in ungleicher Verteilung und Heftigkeit ausgeprägte Fettmetamorphose; auch im Herzmuskel fand sich eine fleckweise angeordnete Überladung des Protoplasmas der Herzmuskelzellen mit feinen Fettkörnchen in bald dichterem, bald lockerer Verteilung, obschon ich makroskopisch eine Zeichnung des Herzmuskels nach Art des Tigerfells nicht in ausgesprochener Deutlichkeit wahrgenommen hatte. Prachtvoll ließ sich im Skelettmuskelbereich feststellen, daß allerlei Wanderzellen (Histiozyten) an der Arbeit waren, das in zerfallenen, verfetteten Muskelfasern freigewordene Fett auf sich zu laden und weiter zu schaffen. Die zweite Beobachtung wurde an einem in der 8. Woche der Trichinose Verstorbenen gemacht; hier war die fettige Muskeldegeneration weniger stark, aber doch deutlich genug zu ersehen. Der Herzmuskel war nur unbeträchtlich durch Fettdegeneration ausgezeichnet. — Auch der von Knorr beschriebene Fall meiner Beobachtung stammte aus der 8. Woche der Erkrankung; er zeigte ebenfalls im Sudanpräparat viele Muskelfasern, und zwar meist die verschmälerten, die keine deutliche Querstreifung aufwiesen, von feinstaubigen bis großtropfigen Fetttröpfchen im Bereich des Sarkoplasmas erfüllt. Diesen drei Beobachtungen stelle ich einen vierten allerschwersten Fall eines in der 5. Woche verstorbenen trichinösen Mannes gegenüber, der keine Spur von fettiger Entartung seiner Skelettmuskulatur hat wahrnehmen lassen; dagegen zeigte er deutlich hyaline und wachsartige Degeneration, sowie Aufquellung und scholligen Zerfall seiner Muskelfasern, Erscheinungen, welche in den eben genannten drei Fällen zurücktraten. Der schollige Muskelzerfall fand sich mehr oder minder regelmäßig in nächster Nachbarschaft der zur Verkapselung bereiten Trichinellen.

Es scheint mir ferner viel zu wenig beachtet zu werden, daß bei der entzündlichen Reaktion der Muskulatur, die im wesentlichen sich an die vielfachen Einwanderungsorte der Trichinellen anschließt, eine vom Perimysium, bzw. interstitiellen Gewebe sehr frühzeitig ausgehende Zellproliferation im Sinn eines Granulationsgewebes im Spiel ist. Pagenstecher hat in Injektionsversuchen schon früher dargetan, welch vielverzweigtes, zierliches Capillargefäßnetz den Sitz der Trichinellen im Muskel umspinnt (Abb. 2 auf Tafel XI bei Stäubli). Genaue Betrachtung dieses Sitzes und seiner Umgebung zeigt, wie sich die Infiltration allmählich lockert und das Granulationsgewebe mehr zutage tritt, das an der Bildung der Trichinellenkapsel Anteil nimmt und schließlich, nachdem alle Zeichen der Entzündung längst dahin sind, durch Aufnahme von Fett in das Protoplasma seiner syncytial zusammenhängenden Zellen in den Polen der Trichinellenkapsel, ja, manchmal rings um sie herum ein Fettgewebe sich entwickeln läßt. Diese Entwicklung von fettführendem, ehemals rein mesenchymalem Gewebe entspricht durchaus den neueren Gesichtspunkten, welche Fritz Wassermann über die Bildung von Fettgewebe uns gelehrt hat; es ist jene eigenartige Bildung, welche Chatin offenbar allzusehr nur im ausgeprägten

Zustand beachtet hatte, und welche ihn, der auf der älteren Lehre Flemmings über die Fettgewebsentwicklung aus dem Bindegewebe heraus fußte, zu der irrigen Deutung verleitet hat, die Trichinellen würden primär im Bindegewebe der Muskulatur ihren Sitz aufschlagen.

Sehr lehrreich schien mir auch die Beobachtung an einem menschlichen Trichinosefall aus dem Ende der 5. Woche, daß recht zahlreiche eingewanderte Muskeltrichinellen alsbald, d. h. schon im akuten Stadium absterben und mit Kalksalzen durchsetzt werden können. Sie zeichnen sich dann durch eine ungemein tiefe, klecksige Blauschwarzfärbung im Hämatoxylineosinpräparat aus; da es sich um noch nicht eingekapselte Tiere handelt, ist die Reaktion der Umgebung interessant. Diese toten Trichinellen wirken wie Fremdkörper; sie werden auch wie Fremdkörper alsbald von Fremdkörperriesenzellen aus dem granulierenden Gewebe im Nachbarschaftsbereich jeden Trichinellensitzes belagert. Man darf solche Fremdkörperriesenzellen nicht mit riesenzellähnlichen Schollen und vielkernigen Resten der schwer heimgesuchten Muskelfasern verwechseln, welche Knorr geschildert und abgebildet hat; jene liegen an toten Trichinellen, diese in naher Nachbarschaft lebender, eben eingewanderter.

Durch Langerhans, Ossipow und Böhm (2) sind wir über die Verkalkungs- und Rückbildungsvorgänge an Kapseln und Inhalt alter und abgestorbener Trichinellen wohl unterrichtet. Die Kapselverkalkung tritt bei verschiedenen Tieren verschieden schnell (und stark?) ein. Böhm fand bei einem zweijährigen Schwein starke Verkalkung der Kapseln. Im Mäuseversuch genügten 1—1 $\frac{1}{3}$  Jahr nicht, eine Verkalkung der Trichinellenkapsel zu erreichen, während nach 2 Jahren, wenigstens an den Polen der Kapseln, die Verkalkung begann; nach 2 Jahren 5 Monaten endlich erschien ein Teil der Kapseln ganz und gar verkalkt. Böhm nennt diese Verkalkung unter Einstellung auf die Lebensbedürfnisse der Trichinellen physiologisch; verkalkt dagegen der Kapselinhalt, so ist das eine pathologische Erscheinung und beweist das Absterben des encystierten Würmchens. Böhm (14) hat ferner über eine Sanatio completa nach muskulärer Trichinelleninvasion berichtet. Er fand bei einem Schwein eingerollte Trichinellen ohne Kapseln, welche von Entzündungsherden umgeben waren. Der Wurm war jeweils strukturlos, ganz oder teilweise vorhanden; Böhm konnte nur mehr die Randlinien seines Leibes erkennen. In manchen Präparaten sah man innerhalb des Trichinellenherdes keine Überbleibsel des Wurmes mehr. Hier starb offenbar die Trichinelle jeweils ab und würde vollständig resorbiert. Böhm ist der Meinung, daß bei geringem Trichinellenbefund viele Trichinellen ganz aufgelöst und resorbiert werden. Nicht die Verkalkung der Trichinellenkapseln, sondern die schon von Langerhans gesehene, von Ossipow weiter studierte Aufspaltung und Resorption der Trichinellenkapseln durch Granulationsgewebe ist als Heilung der Trichinose anzusehen, eine Ansicht, in der man v. Ostertag beistimmen muß. Es sei auch nicht vergessen darauf hinzuweisen, daß man stets im trichinösen Muskelgebiet zahlreiche Beweise der Regenerationstätigkeit der schwer heimgesuchten Muskelfasern findet. Schmale Bänder mit strangartig angeordneten und oft in Haufen zusammenliegenden Kernen sind oft zu beobachten. Vielfach ist aber dieser Regenerationsversuch vergeblich; denn gerade diese schmalen Fasern lassen nicht selten zugleich schwerste Degeneration, Verlust der Quer-

streifung, Hyperchromophilie, fettige Umwandlung oder scholligen Zerfall wahrnehmen.

Hier sei angemerkt, daß Hoffa die Verkalkung der Trichinellenkapseln in Fleischstücken durch das Röntgenverfahren nachgewiesen hat. Er berichtete darüber 1897 im Würzburger medizinisch-naturwissenschaftlichen Verein. Strauss hat die Idee solchen Trichinellen-nachweises wieder aufgegriffen und am lebenden Menschen den Versuch der radiologischen Darstellung gemacht, soweit ich ersehen kann, ohne einwandfreien Erfolg.

Die vorhin eingehend besprochenen Erscheinungen von degenerativer Verfettung der Muskulatur bei akuter bis subakuter Trichinose führt hier zur Betrachtung der Frage sonstiger Erscheinung von Fettmetamorphose nach tödlicher Trichinelleninvasion. Seit Cohnheims erster Leichenbeobachtung an einem jungen trichinösen Mädchen (1865), das ein welkes, schlaffes, gelbes Herzfleisch infolge fettiger Degeneration von Leber und Nieren in einem Zustand zeigten, wie man ihn nur von der Phosphorvergiftung her gewöhnt war, herrscht Unsicherheit über die Zugehörigkeit fettiger Degenerationen zum Bild des trichinösen Leichenbefundes. Zörkendörfer hat später — allerdings bei einer Mischinfektion mit Milzbrand — ähnlich parenchymatöse Herzentartung notiert. Prym notierte im Fall eines zwischen der 4. und 6. Woche der Trichinose verstorbenen Soldaten eine schwere, fettige, degenerative Herzmuskelercheinung. Edelmann spricht von parenchymatischer Trübung des Herzens, der Nieren und der Leber; allerdings bestand hier zugleich eine Streptokokkeninfektion. Nonne und Hoepfner haben, ebenso wie schon Zenker, eine Fettleber bei Trichinösen festgestellt. Knorrs Fall läßt sich hier einreihen; dieser zeigte außer der Fettleber eine mäßige, fettige Herzmuskeldegeneration, ein Befund der für einen meiner vorhin schon erwähnten Innsbrucker Fälle sehr ausgesprochen, für einen anderen nur ganz andeutungsweise, d. h. nicht nennenswert zutraf; aber auch diese Fälle zeigten starken Fettgehalt der Leberzellen, und zwar in einer peripher-lobulären Anhäufung. Stäubli hat versucht, die Leberverfettung bei Meerschweinchen, die er trichinös gemacht, ebenfalls zu erzeugen. Er meint, daß ihm dies gelungen sei; d. h. unter 10 Tieren zeigte eines, das am 23. Tage der Infektion getötet wurde, ausgesprochene Fettleber. Askanazy war in seinen Kaninchenversuchen nicht imstande, zur Frage der Fettleber Stellung zu nehmen. Es ist ihm so, wie Bittner und mir, gegangen; wir haben auch bei schwerst infizierten Kaninchen keine Fettleber gefunden. Bittner meint, das Kaninchen nehme hier wohl eine Sonderstellung ein. Ich habe 1914 die Frage der Fettleber bei trichinösen Meerschweinchen gegenüber trichinösen Kaninchen in anderm Sinn zu beantworten gesucht. In unseren Ställen wiesen auch die nichttrichinösen Meerschweinchen Fettlebern auf, so daß ich hier überhaupt nicht eine degenerative Erscheinung der Trichinose, sondern eine Masterscheinung der gut gefütterten, stets gefräßigen Nager ersehen zu dürfen glaubte. Man kann hier aus den Befunden der Versuchstiere nichts lernen, sondern muß sich an das menschliche Obduktionsmaterial halten.

Dabei ist nun aber auch das Verhalten der Nieren wichtig. Cohnheim hat einmal auch Nierenverfettung festgestellt; im trichinösen Tierversuch gelang es ihm aber nicht, irgendeine Verfettung zu erzeugen. Ob die Askanazy'sche Anmerkung, es seien im Königsberger pathologischen Institut bei Leuten, die an chronischer Nephritis verstorben waren, auch zahlreiche eingekapselte

Muskeltrichinellen gefunden worden, für einen Zusammenhang zwischen Trichinose und Nierenleiden verwendbar ist, möchte ich mit Askanazy in Frage stellen. Askanazy fand indes im Tierversuch — bei Kaninchen — manchmal akute Degeneration an Epithelien der Harnkanälchen, hyaline Cylinder, manchmal auch geringe fettige Epithelveränderung. Stäubli erlebte in Meerschweinchenversuchen keine stärkeren pathologischen Nierenprozesse, Bittner an Kaninchen einige Male umschriebene interstitielle Infiltrate, ohne sagen zu können, daß diese unbedingt auf Kosten der Trichinose gingen. Am lebenden trichinösen Patienten haben Stäubli, His, Schönborn, Blank, Steyrer<sup>1)</sup> u. a. vorübergehende, geringe Eiweißausscheidung, teils mit Cylinderurie, nachgewiesen. Blank notiert indes für seinen Kranken, er habe keine dauerndere Nierenschädigung erkennen lassen; auch sei es zweifelhaft, ob eine später beim gleichen Mann festgestellte „chronische Nierenentzündung“, wegen deren er eine Kriegsrente erhielt, auf die Nierenreizung während seiner Trichinose bezogen werden durfte. Der von Knorr beschriebene Fall betraf einen 60jährigen Mann, der während der Trichinose Eiweiß im Urin hatte, von dem aber bekannt war, daß sein Harn schon früher Spuren von Albumen aufwies. Die Obduktion ergab hier chronische Stauungsniere bei Schrumpfung und bindegewebiger Umwandlung mancher Glomeruli, sowie frische fettig degenerative Zustände an Epithelien der gewundenen Harnkanälchen und der absteigenden Schleifen, welche Cylinder enthielten. Ein Teil der Harnkanälchen war auch inkrustiert, ein Teil der Cylinder verkalkt. (Kalkige Konkremente im Gebiet der Nierenpapillen hat schon Rupprecht bei einem von Colberg seziierten Mann im Jahre 1864 gefunden.) In jenem Innsbrucker Fall einer in der 5. Woche der Trichinose verstorbenen Frau fanden sich reichlich Fetttröpfchen in gewundenen und geraden Harnkanälchen, welche manchmal die ganzen Zellen erfüllten und den Kern verdeckten. Cylinder fanden sich in dieser Niere nicht; auffällig war nur noch, daß das Plasma des Blutes in den Nierengefäßen deutlich die Tönung der Sudan III-Farbe angenommen hatte. Vom gleichen Fall erwiesen sich die Läppchen der Leber stark periazinös von Fetttröpfchen erfüllt, die Skelettmuskulatur hochgradig, der Herzmuskel beträchtlich fettig verändert.

Wenn ich mir heute aus meinen eigenen Erfahrungen am Obduktionsmaterial von vier akuten bis subakuten menschlichen Trichinosen in Hinsicht auf die Organverfettung einen Schluß erlauben darf, so ist folgendes zu sagen: Drei jener Fälle zeigten mehr oder weniger stark fettig degenerative Umwandlung, sei es der Skelettmuskulatur, sei es des Herzens, der Leber und Nieren. Aber alle drei litten nicht nur an der Trichinose, alle drei hatten ein von früher her „belastetes“ Herz. Der eine Mann meiner Beobachtung, dessen Befunde Knorr beschrieben hat, war ein Gichtiker und ließ eine ältere Perikarditis erkennen; die andere Beobachtung betraf eine 33jährige Frau, die im Leben durch ein prä systolisches Geräusch an der Herzspitze aufgefallen war; sie bot bei der histologischen Untersuchung nicht selten im Myokard kleine Inseln von sehr kernarmen, schwierig-bindegewebigen Charakter, Inseln von unregelmäßiger Gestalt, angeschlossen an oft etwas dickwandig erscheinende kleine Gefäße des Herzstützgewebes dar. Beide Fälle zeigten makroskopisch ferner das Bild der Stauungsleber und -nieren. Die dritte Beobachtung einer 50jährigen Frau war

<sup>1)</sup> Vgl. Gg. B. Gruber (3).

dadurch kompliziert, daß die Verstorbene einige Jahre vorher einen Gelenkrheumatismus durchgemacht hatte, das ist jener Fall von Trichinose mit der schwersten Verfettung, den ich erlebte; hier war auch das Herz stark betroffen, aber das gleiche Herz zeigte ebenfalls interstitielle narbige Gewebsvermehrung als Zeichen alter Affektion. So zwingen mir diese drei Erlebnisse die Überlegung auf, daß mehr oder weniger schwere Organverfettung bei Trichinosen als Zeichen der allgemeinen, durch Toxinwirkung bedingten Stoffwechselstörung dann wahrgenommen wird, wenn es sich um Patienten mit von vornherein weniger leistungsfähigem, bald stärkst daniederliegendem Zirkulationssystem handelt, das eines teils nicht genügend imstande ist, die nötigen Aufbau- und Brennstoffe den geschädigten Teilen zuzuführen, andererseits nicht rechtzeitig die Schlacken abzuführen vermag.

Die Beteiligung des Herzens und der Gefäße an der menschlichen Trichinose scheint mir überhaupt lange etwas zu wenig berücksichtigt worden zu sein. Ich habe in einer gesonderten Abhandlung die Trichinoseliteratur auf das Vorkommen der Ödembildungen, der Blutstauungen und Blutungen, der Blutdrucksenkungen und Dyspnoen, der Thrombosen und Infarktzustände kritisch untersucht. Aus dieser Bearbeitung seien hier nur wenige, grundsätzliche Punkte genannt (Gg. B. Gruber (3)):

Ödeme, namentlich Gesichtsödeme treten bei Trichinosen mit großer, aber nicht mit absoluter Regelmäßigkeit auf; einer der von mir obduzierten Kranken bot nie Ödeme, obwohl er aufs aller dichteste von Trichinellen durchsetzt war. Die Meinung von Heissen, die Ödeme seien ein Gradmesser für Schwere der Trichinose, stimmt durchaus nicht. Ödeme, welche in späteren Wochen der Trichinose auftreten, sind verdächtig einer kardialen Entstehungsursache, worauf unten noch einmal einzugehen ist. Beachtenswert ist, daß auch Glottisödem bei Trichinose eintreten kann (Rupprecht, Jessnitzer).

Blutstauungen und Blutungen kommen manchmal im Schleimhautgebiet [Conjunctiva! (His, Lohse)] vor. Bei der Darmtrichinose sind blutige Abgänge möglich und werden durch die wechselnd angetroffenen Hyperämiezustände im Dünndarm erklärt (Cohnheim, Askanazy, Geihse, Graham, Stäubli, Romanowitsch, Bittner, Glaeser, ferner Kratz und Jessnitzer). Hier sei auch an Wilhelm Ebsteins und Askanazys Erfahrungen über hämorrhagische Erosionen bzw. Ulcerierungen im Magen und Duodenum von Trichinosen erinnert. Veiel sah auch Blutaustritte in den Nieren, Blank notierte rote Blutzellen im Urin seines Kranken.

Fast vergessen schien die von Kratz in der meisterhaften Schilderung der Hederslebener Trichinoseepidemie erwähnten Vorkommnisse von kardialem Asthma, von dyspnoischen Zuständen, welche vor allem die tödlichen Fälle betrafen. Man suchte die Ursache dieser „Schaueranfälle“ in Hindernissen der Atemmuskulatur. Oft endeten sie mit Lungenlähmung. Ich machte die Annahme, daß hier Erscheinungen schwerer Irritation des Herzens und des kleinen Kreislaufes vorlagen; diese Annahme liegt nahe, da durch Maase und Zondek 1917 die wichtige Entdeckung gemacht worden ist, daß bei schweren Fällen von Trichinose eine meßbare und ziemlich langdauernde Erniedrigung des Blutdrucks eintritt. Diese Beobachtung haben Eisenhardt und Mathes, sowie Strauss und Blank bestätigt. Auch bei den Innsbrucker Trichinosekranken hatte man

den Eindruck einer erheblichen Erniedrigung des Blutdruckes. Immerhin sei auch auf Schönborn verwiesen, der die Inkonstanz der Hypertoniesymptome hervorgehoben hat. Maase und Zondek nahmen zur Erklärung der Blutdrucksenkung bei Trichinose eine toxische Vasomotorenwirkung in Anspruch; diese sei auch noch in der Rekonvalescenz bemerkbar. Stäubli erklärt für die erste Zeit der Trichinose eine Hypertonie durch toxische Vasomotorenlähmung, nimmt dies aber nicht auch für die später vorhandene Gefäß- und Herzschwäche an. Er schreibt: „Ein auffallend kleiner und frequenter Puls scheint im Verlauf auch mittelschwerer und leichter Fälle von Trichinose, selbst erst in später Rekonvalescenz auftretend, eine ziemlich häufige Erscheinung zu sein, sie pflegt lange Zeit anzuhalten. Ich habe die Vermutung ausgesprochen, daß die von mir beobachteten spezifischen, mikroskopisch histologischen Veränderungen des Herzmuskels auch für die noch spät einsetzende Labilität der Herzaktion eine ursächliche Bedeutung habe.“

Die von Stäubli geforderte Untersuchung des Herzens letaler, menschlicher Trichinosefälle hat ergeben, was er, fußend auf Grahams

Tabelle 21. Myocarditis trichinosa beim Menschen.

Jahr	Autor	Geschlecht der Kranken	Krankheitszeit	Myokarbefund
1911	Huebner	männlich	5. Woche	Starke, herdförmige, an eosinophilen Zellen reiche Myokarditis
1912	Knorr-Gg. B. Gruber	männlich	8. Woche	Geringe, herdförmig lymphocytäre Myokarditis; zugleich ältere Perikardsynechie
1918	Christeller	männlich	5. Woche	Starke, herdförmige, an eosinophilen Zellen reiche Myokarditis
1919	Simmonds	weiblich	7. Woche	Reichlich herdförmige und diffuse, hauptsächlich lymphocytäre, aber auch plasmacelluläre und eosinophile Zellen aufweisende Myokardinfiltate
1921	Proskauer	weiblich	6. Woche	Eosinophile Myokarditis
1923	Prym	männlich	4. bis 6. Woche	Fettige Herzmuskeldegeneration und fleckige Myokarditis mit Leukocyteninfiltration
1925	Gg. B. Gruber	männlich	Ende der 6. Woche	Starke, herdförmige, an eosinophilen Zellen reiche Myokarditis
1925	Gg. B. Gruber	weiblich	Ende der 8. Woche	Geringe lymphocytäre, herdförmige Myokarditis
1926	Gg. B. Gruber	weiblich	5. Woche	Fettige Herzmuskeldegeneration; lymphocytäre und eosinophile Endo- und Myokarditis bei älterer interstitieller Myokardfibrose und frischer Wandthrombose
1926	Hassin and Diamond	männlich	4. Woche, Anfang	Akute interstitielle Myokarditis

und seinen Tierversuchen vermutet oder vorausgesagt hatte. Es gibt eine trichinöse Myokarditis. Dieselbe ist in einer Reihe von Fällen festgelegt, wie die auf S. 209 gegebene Abb. 1 und die vorstehende Tab. 21 zeigt. In Abb. 1 ist ein Gesichtsfeld des Befundes im Myokard eines von mir obduzierten Mannes wiedergegeben, der in der 5. Woche der Trichinose gestorben war.

Diese myokardiale Reaktion ist offenbar von der 4. bis 6. Woche am stärksten, also zu einer Zeit, in der auch die Trichinosesterblichkeit bei Mensch (Kratz) und Versuchstier, wenigstens beim Meerschwein (Stäubli) am größten ist. Es ist aber nicht anzunehmen, daß im Gefolge der myokardialen Infiltrate etwa ein Granulationsgewebe mit der Folge schwerer Narbenbildung auftritt; wenigstens weiß man davon bisher nichts. Die Meinung, es würden aus den myokardialen Zelleinstreuungen kleine Narbenschwien entstehen, wird durch Knorr und meinen Obduktionsbefund in der 8. Woche als unwahrscheinlich hingestellt. Das zellige Exsudat scheint „aufgesaugt“ zu werden, die entzündete Stelle schwillt ab, die Herzmuskulatur, die auseinander gedrängt war, schließt sich wieder zusammen, es kommt wohl zu einer Heilung usque ad integrum. Wie es im Anschluß an eine Zwerchfellstrichinose zur plastischen Entzündung der Pleura diaphragmatica kommen kann, ist auch die Entstehung einer Perikarditis fibrinosa infolge der Trichinellenwirkung denkbar. Aber das gehört wohl zu den ungewöhnlichen Vorkommnissen bei dieser Krankheit. — Über die Anfangsstadien der trichinösen Myokarditis ist bei Menschen noch keine Erfahrung gesammelt worden. Bei Versuchstieren fanden wir mit Zoller schon in der 2. und 3. Woche die Myokarderkrankung. Auch Graham hat sie am 9. und 14. Tage nach der Trichinellenfütterung bei Ratten festgestellt. Nach meiner Erfahrung tritt die Herzmuskelerkrankung nicht in einer Mächtigkeit auf, die jeweils der Schwere der allgemeinen Trichinose entspricht. Gleich heftig infizierte Tiere reagieren am Herzen mit verschiedener Ausprägung der Myokarditis. Graham und Stäubli fanden eine gewisse Vorliebe der Infiltrate für subendokardiale Zonen. Wir können dies nach eigenen Erfahrungen aus Tierversuchen bestätigen, wollen aber nicht vergessen zu erwähnen, daß auch mitten in der Muskulatur myokarditische Infiltrationsherde vorkommen. Darüber spricht sich die Arbeit von Zoller aus. Die nächste Ursache, solcher entzündlicher Erscheinungen ist die Auswanderung von Jungtrichinellen aus den Gefäßen in perivasale Lymphräume oder in die Muskulatur. Freilich bleiben die Tierchen nicht lange liegen, sie wandern weiter und werden vom Lymphstrom abgeschleppt. Wo sie aber eine Zeit weilten und ihre Ausscheidungsstoffe abgaben, da tritt die heftige Entzündung ein, deren lokale Zeichen viel länger zu finden sind, als der sie auslösende Wurm. Daß man auch Würmchen ohne umgebende Infiltrate im Herzmuskel wahrnehmen kann, spricht nicht gegen die eben vorgetragene Erklärung; denn nicht an allen Stellen, die die Jungtrichinellen durchwandern, sondern dort, wo sie sich vorübergehend aufhalten oder wo sie ganz und gar liegen bleiben, kommt es zur Reaktion; und wenn es zur Reaktion kommt, ist der Wurm womöglich schon weiter gewandert, wo aber der Wurm augenblicklich angelangt ist, kann noch keine Reaktion vorliegen. Man kann das ja auch an der quergestreiften Skelettmuskulatur ersehen, und zwar an Fasern, in welche die Jungtrichinellen eben einwandern; sie sind frei von Entzündung.

Äußerst wertvoll und vollständig ist die genaue Mitteilung der Herzkomplikationen im Fall von Simmonds, dessen Patientin während der Krankheit durch äußerst schwache Herztätigkeit und niederen Blutdruck aufgefallen war. Die Kranke starb an Herzschwäche. Ergüsse in Perikard und Pleuren der Leiche wiesen auf die schwere Insuffizienz des Herzens hin. Darüber, daß jene Kranke schon früher einen Affekt am Herzen durchgemacht, der etwa irgendeine Art von Herzfehler zurückließ, lesen wir bei Simmonds nichts. So verbildlicht sein Fall ganz schlagend die Rolle des durch die Trichinose schwer mitgenommenen Herzens für den gestörten Blutdruck und die gestörte Flüssigkeitsverteilung im Körper, ebenso, wie sie das Herz als Todesforte klar erkennen läßt.

Ehe auf die ursächliche Erklärung der Gefäß- und Kreislaufinsuffizienz bei Trichinosen eingegangen wird, sei noch darauf hingewiesen, daß in seltenen Fällen, welche Rupprecht, Wolff, Gaisböck und Eisenhardt - Christeller beschrieben haben, Thrombosen im Verlauf der Trichinose eintraten. Cohnheim hat Venenthrombosen bei Hederslebener Kranken beobachtet, und zwar gefühlt, ohne sie an der Leiche nachweisen zu können. In Gaisböcks einem Fall gab die Venenthrombose des linken Beines zu einer kleinen Lungenembolie Anlaß. Der Kranke Eisenhardts, auf den sich auch Mathes bezieht, ist von Kirschner wegen Thrombose der Arteria iliaca dextra communis operiert worden; allein die Thrombose stellte sich wieder her, der Kranke starb. Eine trichinöse Frau unserer Innsbrucker Beobachtungen zeigte subakute Herzinnenwandthromben des linken und rechten Ventrikels, welche ihrem mikroskopischen Aussehen nach in dem durch rheumatische Infektion früher schon geschädigten Herzen während der vorausgehenden 4 Wochen der Trichinose entstanden sein müssen. Dieselbe Patientin zeigte Thrombose feinsten Hirnarterien, wie Gamper nachwies. Sowohl der Patient Eisenhardts - Christellers, wie die letztgenannte Kranke boten am Herzen den Befund schwerer Myokarditis, was für die Thromboseneignung von einer gewissen Bedeutung sein dürfte.

Für die Erklärung der Pathologie des Kreislaufes bei der Trichinose muß wieder auf Flurys Untersuchungen zurückgegriffen werden. Von den mancherlei Veränderungen, die er feststellte, interessiert die Hydrämie des Blutes, sodann ein im trichinösen Muskel enthaltenes hitzebeständiges Capillargift, das nach intravenöser und subcutaner Injektion bei Hunden und Katzen infolge Schädigung der Capillarwand Hyperämien und Hämorrhagien in den Organen (Magen, Darmkanal, Lunge und Leber) und akutes Lungenödem und Lungenblähung verursacht. „Auf Wirkung dieses Capillargiftes und nicht auf Rupturen, Embolien oder Verstopfung von Gefäßen durch Trichinen sind die in der Literatur beschriebenen, bei der schweren Trichinosis fast regelmäßig auftretenden Blutungen in den inneren Organen zurückzuführen, ebenso, wie die im Gefolge der Trichineninvasion in der Regel beobachtete Beteiligung der Respirationsorgane, die häufig den tödlichen Ausgang bedingt.“ So liest man bei Flury, der auch die manchmal beobachteten Dyspnoen als mittelbare Wirkung dieses Gefäßgiftes betrachtet wissen will.

Dasselbe nimmt dieser Autor auch für die frühzeitig auftretenden Ödeme in Anspruch. Toxische Gefäßschädigung bei Hydrämie sind ihre Ursache. Durch Injektion von Nucleoproteiden aus trichinösen Muskeln ließen sich auch bei Tieren Ödeme erzeugen. Flury führt auch die Temperatursteigerung, sowie die Blut-



eosinophilie recht plausibel auf solche durch die Entwicklung der Trichinellen im Muskel bedingte Giftstoffe zurück. Im großen und ganzen wird an diesen Befunden Flury's und ihrer Deutung nicht zu rütteln sein. Man kann heute nicht mehr alle Ödeme der Trichinosen einfach als kollateral-entzündlich deuten (Virchow), man kann sie nicht, wie dies Fiedler getan, irgendwelchen behaupteten Capillarembolien zuschreiben, kann sie auch nicht einfach durch Stauung erklären. Auch hier ist eine Grenze. Schon Cohnheim trennte die Spätödeme von den frühen ab. Diese Spätödeme sind zweifellos abhängig von Auswirkungen des Trichinellengiftes auf das Herz, soweit dieses nicht auch noch anderweitig geschädigt ist. In dieser Hinsicht ist Stäubli's Ödemklärung sicherlich berechtigt. Die von Graham und ihm entdeckte Myokarditis der Trichinosen ist die Hauptmittlerin der Spätödeme, die den Gesetzen der Schwere folgen.

Über eine den Blutdruck herabsetzende Giftfraktion hat Flury nichts berichtet. Es ist nicht ganz unwahrscheinlich, daß eine solche Wirkung ebenfalls von dem Trichinellen-Parasitismus, bzw. dem trichinösen Muskel ausgehen kann, und zwar nicht nur eine lokale kollaterale, sondern eine allgemeine, also wohl zentral bedingte, so wie dies Maase und Zondek annehmen. In diesem Punkt wären die Flury'schen Untersuchungen zu vervollständigen. Man müßte suchen, ob sich aus trichinösem Muskel oder aus Trichinen selbst — etwa nach dem Vorgang von Glaeser — Stoffgemenge erhalten lassen, welche bei Einverleibung in geeignete Versuchstiere eine mit Registrierapparaten feststellbare Blutdrucksenkung bedingen. Daran anschließend ließe sich feststellen, ob und wie weit durch Tonica die gegebenenfalls eintretende Senkung wieder ausgeglichen werden kann, da ja über diesen Punkt ein Widerspruch besteht: Maase und Zondek konnten durch Adrenalingaben und durch Strychnin die Depression des Kreislaufs nicht beeinflussen, während Mathes dem Adrenalin eine tonische Wirkung auch im Fall der trichinösen Blutdrucksenkung nachrühmt.

Diese neue Auffassung, welche einen großen Teil des pathologischen Geschehens im Fall der Trichinose wesentlich am Gefäßapparat angreifen läßt, bedient sich viel weniger, als die früheren Autoren der Vorstellung, daß durch verirrte Trichinellen oder durch die Insuffizienz der Atemmuskulatur Lungenstörungen, Bronchitiden, Bronchopneumonien usw. entstünden. Ich stimme Flury durchaus bei, daß all diese Lungenstörungen sich auch als Folgen von Capillarschädigung im Respirationsorgan verstehen lassen.

Gefäß- und Gefäßnervenstörungen dürften auch wohl manche Ausschläge zu danken sein, die gerade für den Beginn der Krankheit, also die Zeit der Darmtrichinose von vielen Autoren als exanthematische Hauterscheinungen, angefangen von leichter Marmorierung der Haut bis zu einem maculösen Ausschlag, geschildert worden sind. Auch roseoläre Fleckchen kamen vor, selbst vesiculöse und pustelartige Affekte. Peiper nennt als Hautsymptom den mit den Ödemen zusammenhängenden Pruritus, nennt ferner masernähnliche Exantheme, nennt aber auch Herpes und Furunkel.

In der älteren Literatur ist das Vorkommen von eiterigen Begleitinfektionen der Haut neben Trichinose öfter verzeichnet. Stäubli meinte, die sich einbohrenden und wandernden Trichinellen würden auch zu einer enterogenen Bakterieneinwanderung Anlaß geben. Romanowitsch suchte das experimentell zu bekräftigen. Meine ehemaligen Mitarbeiter Gastel und Oertel konnten aber

in entsprechenden Versuchen keine Bestätigungen dieser Ideen erbringen. Hauterscheinungen, wie Ausschläge, Pusteln, Geschwüre sind auch sonst bei langdauernd Fiebernden und schwer beweglichen Menschen nicht so ungewöhnlich, daß man nicht an eine exogene Infektion der Haut ganz unabhängig von den Trichinellen denken könnte. Gleichwohl ist nicht zu bestreiten, daß diese Infekte große Wirkungen beim Trichinösen entfalten können. Und der nicht so selten gesehene Milztumor geht wohl manchmal, wie Munk meint, auf Begleitinfektion zurück. Es ist aber nicht möglich, daraus eine Regel zu machen. Man könnte sich allerdings fragen, ob nicht bei einer Herabsetzung der Stärke des ganzen Kreislaufgeschehens ein Stauungsmilztumor sich einstellte. Das ist aber nicht so, wenigstens nicht so allgemein, daß man hier irgendwie eine Regel aufzustellen vermöchte. Die Milz scheint bei Trichinösen ebensooft vergrößert zu sein, als gewöhnlichen Umfang zu zeigen. Zenker hat die Milzschwellung vermißt. Cohnheim fand das Organ in seiner ersten Beobachtung normal groß. Von den Hederslebener Fällen sagt Kratz, die Milz sei inkonstant, meist normal groß gewesen. Schleip hat als Untersucher bei einer Epidemie in Homberg unter 48 Patienten 38 mal eine Milzvergrößerung erhalten. Aber das erscheint dennoch nicht als eine Regel. So spricht sich auch Mathes aus. His sagt, die Milz sei nicht immer geschwellt. Strauss benennt das Vorkommen einer Milzschwellung als etwas Seltenes. Irgendwelche Beziehungen zur Herzschiädigung läßt sich in den bisher berichteten Fällen von Milztumor auch nicht immer ersehen. Munk bezieht das Auftreten eines Milztumors auf verschiedenartige sekundäre Infektionen des Kranken. Wenderoth gibt an, daß von seinen 15 Trichinösen 12 über Schmerzen in der Milzgegend klagten und daß bei 5 derselben die Milzschwellung mit Sicherheit festzustellen war. Auch bei 2 Kranken, die er verlor, ergab die Sektion geschwollene Milzen. Beide Leichen wiesen zugleich Herzerweiterungen auf. [Über den mikroskopischen Herzmuskelbefund gibt Wenderoth leider nichts an.] Im Sektionsfall einer Trichinose der 8. Woche, den Knorr beschrieben hat, wog die Milz 290 g, war also vergrößert, und zwar im Sinn einer Stauungsmilz; am Herzen war hier neben einer älteren Hypertrophie eine frischere Myokarditis nachweisbar.

Es ist weiterhin noch des nervösen Verhaltens der Trichinosekranken zu gedenken. Nonne und Hoepfer haben 1887 eine Epidemie beobachtet, welche das Hamburger Hafenviertel betroffen. Es standen ihnen 47 Kranke zur Verfügung, an denen sie die Innervation der Muskulatur und ihre Reflextätigkeit prüfen konnten. Dabei ließ sich feststellen, daß oft die direkte und die indirekte Erregbarkeit gegenüber dem galvanischen und faradischen Strom herabgesetzt war. Die Triceps- und Patellarsehnenreflexe fehlten in einem Teil der Fälle.

Stäubli und Gaisböck haben das Fehlen der Patellarsehnenreflexe bestätigt. His gibt an, daß unter 20 schweren Fällen 9 mal die Kniereflexe normal waren, 6 mal erhöht, 1 mal mittels des Jendrassikschen Verfahrens auslösbar und 5 mal aufgehoben. Babinskis Zeichen sei 2 mal, Oppenheimsches Zeichen 4 mal, Fußklonus 3 mal beobachtet worden. Unter 7 später beobachteten Fällen von His war der Patellarreflex stark bei 5, aufgehoben bei 2 Kranken. Schönborn sagt, er finde manchmal Verlust der Sehnenreflexe und der elektrischen Erregbarkeit; es seien Verhältnisse, welche denen einer echten Neuritis glichen, worauf auch das gelegentliche Auftreten von Parästhesien hindeute. Zinn führte

aus, daß in schweren Fällen erst mit Besserung der Muskelerkrankung die Reflexe wiederkehrten. Eisenhardt berichtet auch von erloschenem Patellarreflex; Putter fand sie im Anfang nie abgeschwächt, ja eher vermehrt; auch Fußklonus nahm er wahr. Blank konnte in einem Fall den Kniesehnenreflex nur nach Jendrassik auslösen. Bei einem Fall von Steyrer fehlten die Patellarreflexe. — Eine besondere Beachtung verdiente in allen Fällen das Kernigsche Zeichen, über das die Angaben auseinandergehen. Man muß bei seiner Beurteilung bedenken, daß die Trichinösen an schwerer Muskelschmerzhaftigkeit mit Starrezuständen der sog. „Muskellähmigkeit“ leiden, welche sie manchmal zu geradezu steifer, unbeweglicher, masken- und modellartiger Körperhaltung zwingt. Die Schmerzen der Nackenmuskeln treten oft besonders hervor (Reye). Es kann dadurch wohl auch ein sog. „Pseudo-Kernig“ vorgetäuscht werden. Andererseits aber hat Stäubli ganz das Bild der Meningitis, den eingezogenen Leib, Nackensteifigkeit und Beugebehinderung des liegenden Kranken im Hüft- und Kniegelenk gesehen. Auch Hegler und Gaisböck ist das Kernigsche Zeichen aufgefallen, wobei gleichzeitig die Patellarsehnenreflexe fehlten. Hegler gibt für die Genesung an, daß zuerst das Kernigsche Phänomen, dann die Muskelsteifigkeit verschwand und zuletzt die Patellarsehnenreflexe wiederkehrten. Auch Blank hat das Kernigsche Phänomen an einem Trichinösen wahrgenommen. Maase und Zondek berichteten von positivem Lasègueschen Zeichen.

Was die Erklärung der Reflexstörungen anbelangt, so haben Nonne und Hoepfner an den motorischen Nerven keine pathologisch-histologischen Abweichungen gefunden. Eine geringere Ansprechbarkeit der erkrankten, teils entzündeten, teils ödematischen, teils degenerierten Muskeln dürfte die Störung der elektrischen Erregbarkeit erklären, ebenso auch die Abschwächung der Patellarreflexe.

Stäubli hat das Kernigsche Phänomen als Ausdruck eines Meningismus aufgefaßt, verursacht durch Vermehrung des an sich nicht auffällig veränderten Liquor cerebrospinalis. Andererseits denkt er zu seiner Erklärung an toxische Krampfzustände bestimmter Muskelgruppen und reiht diesen „Pseudo-Kernig“ den während der akuten Trichinose sooft wahrzunehmenden Beugecontracturen an. Hier sind indes auch jene neueren Bekundungen zu berücksichtigen, nach denen man Jungtrichinellen im Liquor cerebrospinalis gefunden hat (Van Cott and Lintz, Bloch, Herrik, Lintz, Cummins and Carson, Elliot, Salzer, J. Meyer, Prym, Gg. B. Gruber und Hassin and Diamond), ferner vor allem die Beobachtungen eines histologisch greifbaren, entzündlichen Reizzustandes an Meningen und Gehirn.

Diese Feststellungen am Gehirn sind bei Stäubli nicht genannt, obwohl schon 1906 Frothingham einen Beitrag zur Kenntnis der Hirnläsionen gegeben, welche durch *Trichinella spiralis* beim Menschen bedingt seien. Freilich, sagen Hassin und Diamond, seien seine Angaben recht mager gewesen. Er habe nur geringe Hämorrhagien und Herde cellulärer Infiltration, hauptsächlich bestehend aus endothelialen und gliösen Zellen, gelegentlich in Gesellschaft mit Leukocyten und Lymphocyten genannt. In solchen Herden seien auch Jungtrichinellen dann und wann außerhalb von Blutgefäßen zu finden gewesen.

Ohne jede Kenntnis dieses Befundes habe ich 1911 an der Leiche eines in der 8. Woche trichinösen Mannes als Sekant festgestellt: „Bei Herausnahme des Gehirns fließt reichlich Hirnflüssigkeit in die hintere Schädelgrube, die Pia mater ist leicht injiziert, stellenweise milchig getrübt, mit vereinzelt feinen Blutaustritten versehen, die Gefäße der Basis sind zart, die Sulci zwischen den Windungen klaffen etwas; die Hirnsubstanz ist zäh, die Rinde quillt auf dem Schnitt ganz leicht über, die Adergeflechte sind sehr dunkel, die Ventrikel sind ganz leicht erweitert, an einzelnen Stellen leicht granuliert. Auf Serienschnitten finden sich reichlich Blutpunkte, die schnell zerfließen. Einlagerungen oder Destruktionen sind nicht wahrnehmbar.“ Knorr, dem ich diesen Fall schwerer Tri-

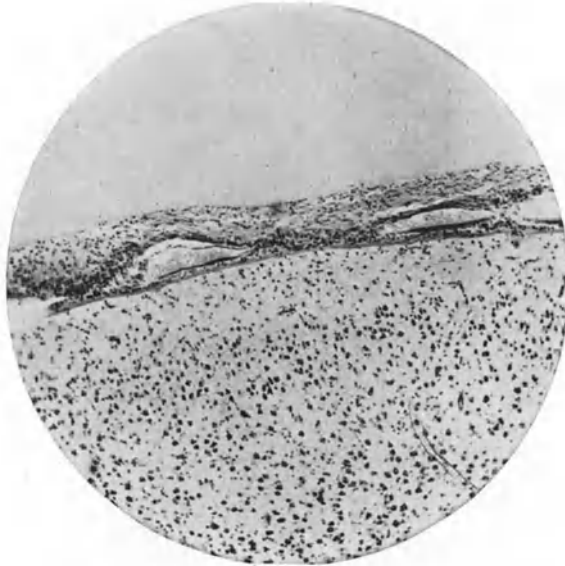


Abb. 2. Leptomeningitis einer an Trichinose in der 5. Woche verstorbenen Frau von 50 Jahren. (Präparat von E. Gamper, Innsbruck.)  
Optik: Winkel 1a; Ok. 4.

chinose zur Bearbeitung übergab und der ihn 1912 veröffentlicht hat, beschrieb als mikroskopischen Befund am Gehirn den Befund einer ungleichmäßigen meist rundzelligen, seltener durch Leukocyten gekennzeichneten Leptomeningitis, die besonders um Blutgefäße herum erkennbar war. Ferner notierte er Ansammlungen roter Blutzellen außerhalb der feinen Blutgefäße, sowie verwaschene Struktur des Hirngewebes in knapper Umgebung solcher Stellen. Eosinophile Zellen habe man nicht gesehen.

Eine so eindringliche Erfahrung veranlaßte mich, bei weiteren Fällen von menschlicher Trichinose, welche mir in Innsbruck 1924 und 1926 zur Leichenöffnung vorgelegt wurden, die Hirnverhältnisse wohl zu beachten. So fand ich bei einer 1926 seziierten 50jährigen, schwer trichinösen Frau in der 5. Woche der Krankheit eine ausgesprochene Trübung und fleckige Verdickung der weichen Hirnhäute im Stirnbereich, weniger an der Basis. Der Liquor war vermehrt, aber klar. Die Frau hatte im Leben nicht etwa den Eindruck einer Geistes-

kranken gemacht. Jedoch war Nackenstarre und Beugeunfähigkeit der Gelenke an Knie und Hüfte bei ihr vorhanden. Sie delirierte nicht. Histologisch bot sie eine Meningoencephalitis, wie von E d u a r d G a m p e r festgestellt wurde und

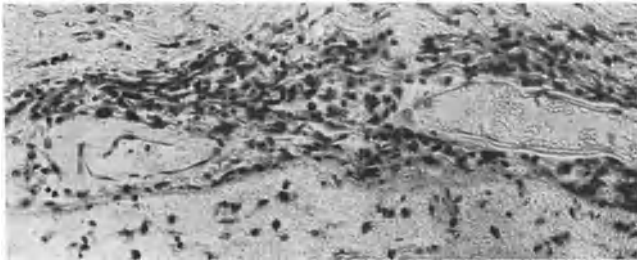


Abb. 3. Leptomeningitis bei einer in der 5. Woche tödlich endigenden Trichinose einer 50jährigen Frau. (Nach einem Präparat von E. G a m p e r.)  
Optik: Winkel 4a; Ok. 4.

hier nur vorläufig veröffentlicht werden soll. Besonders war dieser Fall auch durch subcortical gelegene Herde und knötchenartige Bezirke im Stirnhirn ausgezeichnet, welche Gefäßsprossung und gliöse Reaktion aufwiesen. In den Abb. 2



Abb. 4. Subcorticaler, an Gefäßsprossung und gliöser Reaktion reicher Herd aus dem Stirnhirn einer in der 5. Woche der Trichinose verstorbenen Frau von 50 Jahren. (Nach einem Präparat von E. G a m p e r, Innsbruck.)  
Optik: Winkel 1a; Ok. 4.

bis 5 sind Bilder dieser entzündlichen und produktiven Veränderung abgebildet. Jungtrichinellen haben wir bisher in diesem Gehirn nicht gefunden, wohl aber in seinem Liquor cerebri.

Als ich die von G a m p e r gefertigten Präparate einsah und seinen Befund bestätigte, waren uns die Mitteilungen von F r o t i n g h a m und anderen amerikanischen Autoren noch nicht bekannt, welchen die Priorität dieser Entdeckung

erheblicher Hirnbeteiligung am Bild der Trichinose zukommt. Aus einer Arbeit, welche uns gütigst von den Professoren Isadore B. Diamond und George B. Hassin in Chicago überlassen worden ist, entnehme ich, daß B. F. Salzer 1916 eine Epidemie von 14 Trichinosefällen veröffentlicht hat. 8 von diesen Kranken hätten in der Spinalflüssigkeit Trichinellen ohne weiteres feststellen lassen, ja darunter sei ein 3 Jahre altes Kind gewesen, bei dem noch 3 Monate nach der klinischen Heilung der Trichinellenbefund im Cerebrospinalliquor gelungen wäre. Daraus schloß Salzer, daß man den Trichinellen im Gehirn reichlich begegnen müsse. Salzer soll sogar durch Injektion von solchem Hirn-

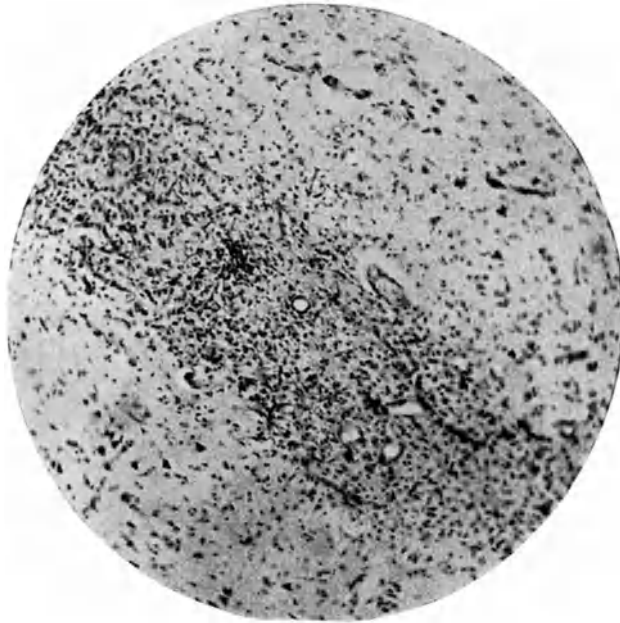


Abb. 5. Produktive Herdbildung im subcorticalen Gebiet des Stirnhirns einer in der 5. Woche der Trichinose verstorbenen Frau von 50 Jahren. (Nach einem Präparat von E. Gamper.)  
Optik: Winkel 4a; Ok. 4.

gewebe im Tiere die Krankheit — also die Trichinose — reproduziert haben. (Wenn Salzer hier auch vielleicht in Anlehnung an Versuche von Flury nur die Zeichen einer Trichinose ohne Teilnahme lebendiger Trichinellen verstanden haben mag, so stehe ich doch seinen Versuchen und seiner Bekundung mißtrauisch gegenüber; ich glaube nicht an ihre Deutung, so wie Salzer sie anscheinend vorgetragen hat. Die Tiere werden gewiß auf die gewaltsame, parenterale Verabreichung der Hirnmasse reagiert haben, krank geworden sein; eine Trichinose, gar eine Muskeltrichinose, bekamen sie sicher nicht!) Und es scheint mir charakteristisch, daß Hassin und Diamond vorsichtig hinter den Bericht von Salzer's Funden schreiben: „Salzer's report, which was preliminary, without photomicrographs and without description of histo-pathologic changes, is, naturally, less valuable than that of Frothingham.“

Dagegen haben Hassin und Diamond selbst eine vorzügliche und ganz zweifelsfreie Arbeit geliefert, welche 1926 erschienen ist und die Encephalitis

der Trichinösen behandelt. Da dieser Arbeit sehr große Bedeutung beizumessen ist, wird im folgenden ihr wesentlicher Inhalt ausführlicher mitgeteilt:

Die beiden Autoren fanden bei einem 14jährigen Knaben, der am 22. Tag der Trichinose verstorben war, höchst kennzeichnende, histologische Einzelheiten in Hirnhäuten und Gehirn. Der Knabe erschien im Leben wie vergiftet, befand sich in einem Zustand von Unbesinnlichkeit, er war „semidelirious“ und atmete schwer und tief. Dagegen wurden klinische Zeichen einer Meningitis oder eine Beeinträchtigung der Hirnnerven völlig vermißt. Bei der von Dr. Rappaport vorgenommenen Obduktion des Gehirns fand man lediglich die Pia mater etwas auffallend durch ihre Blutgefäßfüllung, die Sulci klappten, die Gyri waren nicht abgeplattet, die Ventrikel nicht erweitert. Das Hirngewebe erschien kongestioniert, ohne Erweichungsherde oder Blutungszeichen. In der Spinalflüssigkeit der Leiche fanden sich viele Jungtrichinellen. Hassin und Diamond unterwarfen das Gehirn einer ausgedehnten und gründlichen histologischen Untersuchung: Pia und Arachnoidea erwiesen sich durchaus bedeutend infiltriert, wenn auch die Stärke der Infiltration schwankte und im Bereich des Ammonshornes beträchtlicher war als im Gebiet des Frontallappens und des Kleinhirns. Als infiltrierende Zellelemente waren teils lymphocytenähnliche größere Zellen, teils mesenchymale Zellen, die aus den leptomeningealen Geweben selbst stammten, namentlich arachnoideale Deckzellen zu erkennen, dazu waren Plasmazellen, mit Fettkörnchen beladene Freß- und Gitterzellen, Fibroblasten und einige polymorphkernige Zellen gesellt; letztere besaßen meistens eosinophile Granulierung des Protoplasmas. Im Bereich solcher Infiltrate fanden sich nun auch gelegentlich Jungtrichinellen, welche an ihrer Gestalt und ihrer eigenartig körnigen Gewebsstruktur wohl zu erkennen waren. (Die beiden Autoren geben davon ausgezeichnete mikrophotographische Abbildungen.) Diese Würmchen lagen nicht in Blutgefäßen, wenn auch deren Wand leicht infiltriert und merklich geschwellt erschienen. Hämorrhagien und Blutpigmente fehlten, jedoch fanden sich rote, wohl erhaltene Blutzellen, die zahlreich zwischen den genannten Zellelementen verstreut lagen. So machte die Gesamtheit der Hirnhautbefunde den Eindruck einer *Leptomeningitis non-suppurativa*.

Im Gehirn waren zahlreiche schmale, rundliche oder längliche Höhlungen, besonders in der Brücke und in den Stirnlappen festzustellen; diese Höhlungen („état criblé“) waren meist leer, einzelne enthielten ein kollabiertes Blutgefäß, dessen Wand manchmal, also dann und wann, mit dem umgebenden Hirngewebe durch deutliche Gliastränge verbunden war<sup>1)</sup>. Manchmal lagen diesen Hohlräumen auch Ganglienzellen an oder umrandeten sie, während die Hirnsubstanz selbst etwas rarefiziert erschien (ein Befund, der Knorr ebenfalls aufgefallen war). Solche Hirnbezirke und Rarefizierungsherdchen des Parenchyms standen in scharfem Gegensatz zu den angrenzenden Gewebsbezirken, die an Dendriten, Gliazellen und Blutgefäße reich und dicht gewebt erschienen. Und gleichwohl war auch hier in den offenbar normalen Zonen die Glia etwas dünner, sie fand sich in Form des sog. Gliareticulums. Diesen als „Etat criblé“ bezeichneten Zustand, wie ihn besonders einzelne Partien der Stirnlappen und der Brücke darboten, hätte Nissl als Artefact angesprochen, während C. und O. Vogt, sowie andere darin die Folgen pathologischer Umstände erblickten. Im Trichinosefall von Hassin und Diamond war nun aber die pathologische Natur der Erscheinung ganz unzweifelhaft, und zwar vor allem in den basalen Gebieten der Brücke, wo man geradezu Lakunen fand. Das waren ausgedehnte unregelmäßige Höhlen, welche schmale Überreste von abgetrenntem Hirngewebe, eine ansehnliche Zahl von hyperämischen und infiltrierten Blutgefäßen, ausgestreute Blutzellen — vermischt mit Erythrocyten und Polyblasten — viele Eosinophile und Makrophagen aufwiesen; die letztgenannten waren vollgepfropft mit lymphocytären und polymorphkernigen Zellen. Ferner konnte man dort schmale Inseln oder Knoten wahrnehmen, welche aus Gliazellen bestanden und Teile von Trichinellenembryonen ein-

1) Ganz analog schrieb Knorr 1912 von unserem gemeinsamen Fall: „Um vereinzelte, präcapillare Blutgefäße sieht man das Gliagewebe weniger dicht herumgelagert, es hat große Maschenräume, die jetzt leer erscheinen, so daß man bei schwacher Vergrößerung helle Flecken in der Hirnsubstanz wahrnimmt, in deren Zentrum das Gefäß liegt, dessen Wandungen nicht immer sehr deutlich sind.“

geschlossen, während das angrenzende nervöse Gewebe kümmerlich war und sich als Gliarreticulum präsentierte. Auch in dem Bereich sonst intakten Hirngewebes fanden sich doch Zellanhäufungen der eben genannten Art. Sie boten den Anblick von Granulomen, deren Zellen ausschließlich aus Gliaabkömmlingen mit reichlichem Protoplasma anzusprechen waren, als Zellen mit polygonalen und äußerst vielgestaltigen Kernen, so daß sie nach Form und Ausdehnung recht variabel erschienen. In der Regel waren diese plasmareichen Zellen zu einem Syncytium verbunden. Solche Zellherde beherbergten mit großer Regelmäßigkeit Jungtrichinellen, sei es als Fragment, sei es in ganzer Gestalt — dagegen umschlossen sie keine Blutgefäße und keine Ganglienzellen. Feststellungen dieser Art konnte man im Gebiet der weißen Hirnsubstanz recht zahlreich machen, ferner in den Basalganglien, in der Brücke, im Kleinhirn, jedoch nie im Rindenebereich (das Rückenmark ist nicht untersucht worden).

Selten fanden sich Trichinellen im Parenchym ohne reaktive, glöse oder vasculäre Reaktion; immerhin fielen hier benachbarte Ganglienzellen durch vermehrte Begleitzellen („Satellitosis“) und durch Neuronophagie auf.

Weiterhin schildern Hassin und Diamond beträchtliche Veränderungen an den Blutgefäßen des Hirngewebes. Sowohl in der Hirnrinde als im Mittelhirn, in der Medulla und in anderen Hirngebietten waren die Arterien wie die Venen stärker infiltriert, und zwar meistens von Lymphocyten oder Polyblasten, oft vermischt mit eosinophilen Zellen, Plasmazellen und Fibroblasten. Auch waren die Blutgefäße stärkst gefüllt, ihr Endothel, wie ihre Adventitiazellen erschienen hypertrophisch und hyperplastisch. So dick die perivasculäre Infiltration war, schnitt sie doch streng ab an den Grenzen der adventitiellen Räume von Virchow - Robin und griff nie in das angrenzende Parenchym hinaus. Manchmal war die Infiltration so dicht, daß man sie beim ersten, oberflächlichen Anblick unter der Lupe für eine der oben beschriebenen Knötchenbildungen hätte halten können. Aber die hier in Frage stehenden Ansammlungen bestanden nicht aus ektodermalen, sondern aus mesodermalen und hämatogenen Zellelementen. Immerhin enthielten auch sie Jungtrichinellen, welche man indes nie in den Blutgefäßen selbst feststellen konnte. Gelegentlich ergaben sich auch feine herdförmige Blutungen rund um Capillaren oder kleine Blutgefäße; sie dürften meist agonal entstanden sein, weil reaktive Gliaerscheinungen in ihrer Umgebung fehlten.

Ganz im Gegensatz zu den größeren Blutgefäßen boten die Capillaren keinerlei Zeichen einer adventitiellen Infiltration; aber ihre endotheliale Zellauskleidung war beträchtlich hypertrophiert und sehr kräftig färbbar, so daß sie einen guirlandenähnlichen Eindruck machte. Bei Anwendung von Scharlachrot zeigten sowohl Capillaren als Arterien und Venen innerhalb ihrer Endothelien Lipoidsubstanzen in Form von Körnchen und Tröpfchen.

Ganglien und Gliazellen boten ebenfalls ein verändertes Bild. Abgesehen von mehr oder weniger ausgeprägter Chromatolyse der Zellkerne, von Zellkernsklerose oder völligem Kernschwund, fiel das Vorkommen der Neuronophagie auf. Die Neuronophagen erwiesen sich bei Scharlachrotfärbung mehr oder minder mit Lipoiden gefüllt. Diese Feststellungen degenerativer Erscheinungen gelangen übrigens am besten in der Nähe der oben genannten Knötchen; im Kleinhirn waren sie sehr gering. Die regressiven Veränderungen an den Ganglienzellen waren verbunden mit progressiven glösen Vorgängen. So erwies sich besonders im Umkreis der Sylvischen Wasserleitung ein Reichtum an Gliaknötchen. Regelmäßig waren die Gliazellen reich an Cytoplasma; sie bildeten Syncytien, ganz ähnlich den adventitiellen und infiltrativen Knötchen um Jungtrichinellen herum.

Keinerlei Veränderungen boten die Zottenepithelien der Plexus choroidei, deren Blutgefäße ebenfalls strotzend gefüllt, aber nicht infiltriert waren. In der Höhlung des vierten Ventrikels und der Gehirnseitenkammern fanden sich kräftig entwickelte Exemplare von Jungtrichinellen, ganz entsprechend denen, welche man frei im Hirnparenchym angetroffen.

Dieser ganze Befund wird von den beiden Verfassern als typische, akute, nicht-eitrig-eencephalitis angesprochen, bedingt durch die Anwesenheit von Jungtrichinellen im Hirnparenchym, innerhalb von Gliagewebe, von adventitiellen, subarachnoidealen und ventrikulären Räumen. Die vorgefundenen Jungtrichinellen seien verantwortlich zu machen für die außerordentlichen Zellproliferation innerhalb der gefundenen Knötchen und der Blutgefäße. Ausdrücklich machen Hassin und Diamond aber aufmerksam, daß sich neben



den infiltrativen und reaktiven Erscheinungen am Hirngewebe als Folgen und Antwort auf die körperliche Schädigung durch Jungtrichinellen auch diffuse degenerative Erscheinungen mit Anhäufung von Lipoiden vorhanden. Und hierin erblicken sie eine Offenbarung der Intoxikation des Hirngewebes durch Trichinellen — entsprechend der Fluryschen Angabe, daß man durch Injektion isolierter Stoffe aus trichinösen Muskeln bei Versuchstieren alle Zeichen und Symptome der „Trichinose“ — aber ohne irgendwelche Anteilnahme lebende Trichinellen erzeugen könnte. Hassin und Diamond betonen, daß die degenerativen Erscheinungen gefährlicher seien als die entzündlich-reparativen; letztere führten zur Absorption und Wiederherstellung; dagegen würden die Degenerationsphänome irreparable Schäden, ja den Tod nach sich ziehen.

Diese Meinung Hassins und Diamonds greift über die Befunde am Gehirn hinaus, führt in das Gebiet der allgemeinen Trichinosepathologie hinein. An einem anderen, sehr interessanten Vorkommnis von Trichinose, das Bloch und Hassin 1917 bearbeitet haben, bekräftigen sie ihre Anschauung in dieser Hinsicht.

Bei jenem trichinösen Kranken, einem 25jährigen Mann, fanden sich ausgeprägt toxische klinische Zeichen mit hoher Temperatur, Delirien und Krämpfen. Die Spinalpunktion förderte keine Trichinellen zutage. Jedoch seien in den Stuhlgängen des Kranken Darmtrichinellen festgestellt worden. Als nach dem Tod das Gehirn mikroskopiert wurde, fand man keine Trichinellen in seinen Geweben, keine Infiltrationen oder Proliferationsknötchen, sondern nur einen beträchtlichen *État criblé*, ein Gliareticulum, Neuronophagie und andere Zeichen schwerer Ganglienzelläsion — aber ohne Anhäufung von Lipoiden.

Hassin und Diamond betonen also, daß man in der Pathogenese der Trichinose an zwei Faktoren denken müsse, erstens an die Wirkung der Toxämie infolge Überschwemmung mit (exogenen, von den Trichinellen herstammenden und endogenen, aus dem Körper des Kranken entwickelten) Giftstoffen, zweitens an die körperliche Anwesenheit von Trichinellen selbst. Darauf komme ich später noch einmal zu sprechen.

Daß der *Liquor cerebrospinalis* bei Trichinose vermehrt sein kann, weiß man schon länger; darüber haben sich schon Kratz, Nonne und Hoepfner, ebenso wie Stäubli ausgesprochen. Übrigens hat Kratz auch bereits festgestellt, daß Trichinöse delirieren können. Stäubli gibt hierzu an, das Bewußtsein sei meist ungestört. Rupprecht bemerkte nächtliche Störungen der Geistestätigkeit, zügellose Ideenassoziationen. Auch Moler und Peiper ist das Vorkommen von Delirien aufgefallen, das sie mit dyspnoischen Zuständen in Verbindung gebracht haben, zumal auch die Patienten von Kratz an den oben schon erwähnten heftigen Dyspnoeanfällen litten. Eine unserer Patientinnen, die jedoch nicht frei von neuropathischem Einschlag war, erlitt während der Trichinose einen epileptiformen Anfall, wobei die sonst starren Muskeln gänzlich gelöst und schlaff wurden. Über das psychische Verhalten der Kranken hat Kratz mitgeteilt, daß oft eine starke Apathie aufgefallen sei; andererseits sei eine bemerkenswerte egozentrische Sorge vielen Kranken eigentümlich gewesen. Daß die sehr schwer erkrankten Leute an Gemütsdepressionen und Todesfurcht litten, kann kaum wundernehmen, ebenso, daß das akute Stadium der Trichinose durch Schlaflosigkeit ausgezeichnet ist, was indes für Kinder nicht zu gelten scheint (Stäubli).

Zu erwähnen sind noch die Angaben mancher Beobachter über Störungen der Hautsensibilität, die größtenteils mit den Ödemen zusammenhängen mögen, wie das Vorkommen des Ameisenlaufen- und Kribbel-Gefühls bzw. eines lästigen Hautjuckens. Darüber hat sich bereits Kratz ausgesprochen, der sogar eine vollständige Hautanästhesie angetroffen hat; auch Peiper erwähnt solche Anästhesie. Nicht unwichtig erscheint die sehr häufige Beobachtung der vermehrten Schweißsekretion, es sind Kranke beobachtet worden, die geradezu unter Schweißausbrüchen zu leiden pflegten. Der Juckreiz mit der Zwangsfolge sich zu kratzen, die Schweißausbrüche mit der Folge der Hauterweichung, endlich die ödematische Durchtränkung der Unterhaut disponieren die Kranken un-gemein zu äußeren Infektionen auf dem cutanen und percutanen Weg.

Störungen der Augenbewegungen und Schmerzen in den Augen kann man mit Schmidt-Rimpler auf die Trichinelleneinwanderung in die meist äußerst stark befallenen äußeren Augenmuskeln zurückführen; allerdings zieht Schmidt-Rimpler auch die schwere Allgemeinkrankheit als Erklärung besonders der Augenschmerzen heran (nach Stäubli zit.). Pupillenerweiterung sahen Rupprecht und Kittel; sie ist ebensowenig regelmäßig, als es die manchmal gemeldeten conjunctivalen Blutungen und Chemosiszustände sind. (Kratz, His, Stäubli, Maurer).

Kratz und Rupprecht haben auch Hörstörungen festgestellt. Heller und Rupprecht haben mehr theoretisch als praktisch dafür Erklärungen gesucht. Jedenfalls konnte Rupprecht in der Muskulatur der hinteren Pharynxwand, dort, wo die Ohrtrompeten einmünden, reichlich Trichinelleneinwanderung feststellen. Ich untersuchte in einem tödlichen Fall den Musculus tensor tympani, der sich ebenfalls stark trichinös erwiesen hat.

Das Verhalten der Temperatur während der Trichinose ist von Stäubli erschöpfend dargestellt worden, auf seine Monographie sei hier verwiesen! Auch Blank, dessen einer Patient von Schüttelfrösten bei Beginn der Erkrankung befallen war — nach Stäubli ist das eine Seltenheit —, gibt beachtenswerte Notizen über das Temperaturverhalten bei Trichinose. Nach Peiper kehrt Fieber langsam zur Normalkörperwärme in der 4. bis 7. Woche zurück. Blank sah bei einem seiner Kranken sehr raschen Abfall zur Norm. —

Schließlich ist die Frage an ein Ergebnisreferat über Trichinose berechtigt: „Wie faßt man heute die Pathogenese dieser Krankheit auf?“ Aus den verstreuten Einzelheiten voraufgegangener Ausführungen dürfte sich ergeben, daß verschiedene pathogenetischen Faktoren im Spiel sein müssen, welche das wechselvolle Bild der Trichinose gestalten.

In früherer Zeit stützte man sich vor allem auf die mechanische Vorstellung, daß der wandernde Wurm die Gewebe lädiere, verwunde und so krankmachend wirke. Als man erkannt hatte, daß die Wanderfahrt der Trichinellen auf dem Blutweg erfolgt, da stellte man die Möglichkeit der Capillarverstopfung durch sie stark in den Vordergrund. Also basierten die früheren Deutungsversuche der Pathologie der Trichinose auf physikalisch-mechanischen Momenten.

Heute weiß man, daß diese Deutungsversuche ganz erheblich eingeschränkt werden müssen, ja nur untergeordnet in Frage kommen gegenüber der biochemischen Betrachtung der ganzen Angelegenheit. Wir verdanken diese Einsicht

durchaus dem Pharmakologen Flury, wenn auch schon Autoren wie Friedrich, Reuter, Stäubli an die Vergiftungsnatur der Trichinose gedacht haben.

Wie schon im ersten Abschnitt, in den Kapiteln des „Stoffwechsels der Trichinellen“ und der „Gift- und Immunstoffe durch Trichinelleneinwirkung“ ausgeführt ist, scheinen es nicht so sehr unmittelbare Ausscheidungsgifte der Trichinellen zu sein, welche den Körper so schwer schädigen, als vielmehr mittelbare toxische Wirkungen. Man muß diese wohl getrennt betrachten für die Darmtrichinose und für die Muskeltrichinose, muß aber von letzterer ausgehen.

Flury lehrte uns jene beim Zerfall des trichinösen Muskels entstehenden Stoffe aus der pharmakologischen Gruppe des Coffeins kennen, welche die motorischen Nervenendplatten lähmen können, er zeigte uns aus dem trichinösen Muskel gewonnene Ermüdungsstoffe, die in sauren Zerfallsprodukten bestehen, er wies darauf hin, daß die Ödembildung der Säurebildung durch Trichinellen, bzw. der Anwesenheit nucleoproteider Substanzen zu verdanken sei, welche aus den chemisch stark veränderten Muskeln an das Blut abgegeben würden. Im trichinösen Muskelextrakt fanden sich temperaturerhöhende Substanzen. Die Eosinophilie führte Flury mindestens zum Teil als Reaktion auf den Muskelzerfall bei der Trichinose zurück.

Es ist nun sehr merkwürdig, daß das pathologische Gesamtbild der Trichinose dann verschwindet, wenn die Trichinellen im Muskel verkapselt sind, obschon diese gleichen Trichinellen unbeschadet noch Dezennien im gleichen, ehemals durch sie so schwer kranken Wirtsorganismus leben. Wir wissen bestimmt, daß dies nicht auf Immunität beruht, sondern daß der Abschluß der lebenden Würmer gegenüber dem Körpergewebe und den Körpersäften an dieser Erscheinung schuld ist. Dieser, vom Wirtsorganismus zur Zeit der entwickelten Muskeltrichinose eingeleitete und im Lauf von etlichen Wochen herbeigeführte Abschluß geschieht durch Granulationsgewebe, das in einer Kapselbildung endet. Was die Kapsel zu umschließen hat, ist nicht nur der Wurm, sondern es ist ein Gemenge von lokalen Zerfallsmassen der Muskelfaser, in welche der Wurm ehemals eingewandert ist, und sind Stoffwechsellasscheidungen des Wurms, mit denen diese Zerfallsmassen solange imprägniert werden, als die Einkapselung währt, d. h. bis im Fall einer neuen Invasionsmöglichkeit durch Verdauung im Magen eines neuen Wirtsorganismus die Schutzkapsel vom Verdauungssaft zerstört und nicht nur der Wurm, sondern auch das ganze Lager seiner angespeicherten Ausscheidungsstoffe samt den Resten des ehemaligen Muskelzerfalls frei werden. Diese im ersten Wirtsorganismus so sorgsam umschlossenen Stoffe scheinen von erheblicher Giftigkeit zu sein<sup>1</sup>). Die schweren Symptome, welche empfindliche Organismen nach der Aufnahme trichinösen Fleisches mehr oder minder zeigen und welche nicht geringe Ähnlichkeit mit den Folgen einer Paratyphusvergiftung haben, jene Symptome, welche die Darmtrichinose auszeichnen, dürften meiner Anschauung nach auf die Giftstoffe in den aufgenommenen Trichinellenkapseln zurückzuführen sein.

Freilich kommt bald genug dazu die lokal degenerative und entzündliche Wirkung, welche durch den wandernden Jungwurm zunächst am Ort seiner

---

<sup>1</sup>) Man versteht nun, warum Versuchstiere viel mehr angegriffen werden, infiziert man sie mit Fleischstücken einer viele Monate alten Trichinose, als verabreicht man ihnen Fleisch, das selbst erst wenige Wochen trichinös ist.

Einnistung in der Muskulatur, dann die allgemein degenerative Wirkung, welche durch die ausgeschwemmten Substanzen des unvollkommenen Muskelabbaus im Körper ausgelöst werden kann. Wie oben gesagt, muß man die sog. fettigen Degenerationen hier mit etwas Vorsicht auffassen, da bei ihrem Erscheinen auch Leistungsschwächen des Kreislaufs mitspielen können, die anderer als trichinöser Natur sind; gleichwohl vergesse man aber nicht, daß Gründe vorhanden sind (Flury, Maase und Zondek, Gg. B. Gruber), unmittelbare oder mittelbare Trichinellensstoffe als Störer und Verminderer des so nötigen Vasotonus anzusprechen.

Hassin und Diamond kamen durch ihre Hirnuntersuchungen an Trichinösen zu der Anschauung, daß degenerative und entzündliche Erscheinungen durch die Trichinellenerkrankung bedingt würden. Die degenerative danke man den „Toxinen“, d. h. den oben genannten mittelbaren Stoffen, die entzündlichen der unmittelbaren Anwesenheit der Trichinellen selbst. Die zweite Hälfte des Satzes erscheint mir noch problematisch, wenn ich an die vielen Beobachtungen von akuter Myokarditis bei Trichinösen denke, in denen man vergeblich nach anwesenden Trichinellen suchte. Aber es mag sein, daß die Trichinellen nur vorübergehend anwesend zu sein brauchen, dann abwandern oder abgeschwemmt werden können, um dennoch am verlassenen Aufenthaltsplatz einen schweren, zunächst weiterdauernden, dann langsamer verschwindenden Entzündungsprozeß zurückzulassen. Die Schwere des inflammatorischen Vorgangs in der Skelettmuskulatur erscheint mir sicher an das Leben der Trichinellen in loco gebunden, ist also wohl von Ausscheidungsstoffen der Trichinellen bzw. Stoffen der geschädigten lokalen Gewebe stärker abhängig. Denn die Reaktion um tote Trichinellen ändert stark ihr Gesicht; sie scheint als richtig gehende Fremdkörperentzündung und läßt auch den Gedanken zu, daß in diesem Zustand ein mechanischer Reiz in erster Linie mitspielt, daß jedenfalls das Reizverhältnis anders wurde, als zur Zeit der lebenden Trichinelle. Während die lebende Trichinelle aus der Muskulatur vom Körper durch spontane Leistungen nicht ausgemerzt werden kann, bewältigt der gleiche Körper die Beseitigung toter Trichinellen und die Vernarbung ihres Sitzes im ehemaligen Muskelbereich recht gründlich.

Die Pathogenese aller Erscheinungen bei der Trichinose kann nicht in einer einzigen Wirkung ersehen werden. Sie ist zusammengesetzt. Störungen des lokalen und allgemeinen Stoffwechsels durch absonderliche giftige Produkte spielen eine Hauptrolle. Die Produktion der Gifte ist nicht so sehr auf die Trichinellen selbst, als auf das Parasitenverhältnis der lebenden Trichinellen zum Wirtsorganismus zurückzuführen.

### 3. Zeitliche Verhältnisse der Trichinose.

Die Dauer der Trichinose als akuter Krankheit läßt sich nicht scharf allgemein abgrenzen; denn wie bei der ganzen Symptomatik in ihrem schweren und leichten Bild ist auch die Dauer der Krankheit ganz wesentlich von der Masse der aufgenommenen Trichinellen und in den anfänglichen Zeichen von der Empfindlichkeit des infizierten abhängig. In leichten Epidemien machten zahlreiche Leute den ganzen Reaktionsprozeß ambulant in wenigen Wochen durch und fühlten sich kaum einige Tage behindert. Andere, die schwer infiziert waren, lagen viele Wochen und Monate schwer krank; ja es ist interessant, bei Strauss zu lesen, daß Rückfälle der Krankheit möglich sind; für deren Beurteilung

wird es immerhin beachtenswert sein, sich der Erfahrung früherer Autoren, z. B. Wilh. Ebsteins zu erinnern, wonach der scheinbare Rückfall auf einer fortgesetzten oder erneuten Infektion mit Trichinellen gegründet war; die ungläubigen und ungehorsamen Patienten hatten wieder trichinöses Schweinefleisch — in Form von wenig gesalzenem Fleisch oder Würsten — zu sich genommen. „Ungläubige Thomas-Gestalten“, welche der ursächlichen Erklärung für die Trichinoseerscheinungen alle Anerkennung verweigern und sogar durch Trichinellophagie den Gegenbeweis erbringen wollen, hat es ja jederzeit gegeben, merkwürdigerweise mehrfach gerade unter Angehörigen des Fleischer-gewerbes.

Die Kranken, über welche His berichtet, waren in der Mehrzahl 3—4 Wochen nach Beginn der ersten Krankheitszeichen in voller Genesung; allerdings die ersten Zeichen wurden ganz verschieden lang nach Einnahme des verhängnisvollen Schweinefleisches bemerkt, teils am folgenden Tag, teils am 3., 4. oder 6. Tag; auch der 10., ja der 12. oder 16. Tag wird von His als Anfangstermin der manifesten Krankheit genannt. His rechnet mit einer Durchschnittsinkubation von 8—10 Tagen. Lipowski hat die Dienstunfähigkeit von Soldaten, welche an Trichinose erkrankt waren, auf 5—6 Monate angegeben. Veiel hinwiederum fand bei langer, 3—4wöchiger Inkubation ohne Darmerscheinung eine nur 8—20-tägige Krankheitsdauer; nach dieser war nur noch ein Kranker matt, die anderen machten ihren Dienst — allerdings brachten sie noch Klagen über „rheumatische“ Muskelbeschwerden vor. Bei den Fällen von Schönborn handelte es sich um eine 8—14 Tage währende Frist zwischen der Aufnahme des trichinösen Fleisches und dem Ausdruck deutlicher Krankheitszeichen.

Diesen Unregelmäßigkeiten gegenüber ist das Bemühen, die Trichinose in verschiedene Stadien einzuteilen, ziemlich belanglos. So hat Böhm (21) analog der Rupprechtschen Einteilung in eine „Ingression“ (Aufnahme der Trichinellen in Magen und Darm), „Digression“ (Einwanderung der Jungtrichinellen in die Muskeln) und „Regression“ (Einkapselung der Muskeltrichinellen) folgende Stadien zum Ausdruck gebracht, die allerdings für die Schweinetrichinose gelten soll.

1. das Prodromalstadium;
2. das Intestinalstadium (beginnt nach 4 Tagen);
3. das Intoxikationsstadium (beginnt in der 2. Woche);
4. das Muskelstadium (beginnt in der 3. bis 4. Woche).

Böhm sagt, der tödliche Ausgang der Krankheit beim Menschen hänge mit den Veränderungen im 3. Stadium zusammen, was stimmen mag; aber zweifellos dauern die Intoxikationswirkungen viel länger an und lassen sich vom Muskelstadium nicht trennen. Die andere Annahme Böhms, daß bei Schweinen, Katzen, Kaninchen, Mäusen das 3. Stadium, wohl auch das 1. Stadium fehlten und daß das 4. Stadium einen leichteren Verlauf nehme, ist nicht ganz zu billigen; ich verweise in dieser Hinsicht auf Ausführungen weiter oben über die Trichinose bei den verschiedenen Wirtstieren, aus denen hervorgeht, daß auch Meerschweinchen, Kaninchen und Schweine an den schweren Folgen (Intoxikation!) massiver Trichinellenfütterung eingehen können. Bei Strauß finden wir folgende schematische Einteilung der Verhältnisse für die menschliche Trichinose:

Tabelle 22. Schematische Einteilung der Trichinellenentwicklung und der Trichinose nach Strauß.

Invasions- oder Entwicklungsstadium (Frühstadium) der Trichinellen		Verweil- oder Dauerstadium (Spätstadium) der Trichinellen
a) Intestinale Stufe. 1. Woche: Auswachsen der eingenommenen Trichinellen. Kopulation der Darmtrichinellen, Gravidität. Geburt der Jungtrichinellen. Exitus der Elterntiere.	b) Extraintestinale Stufe. 2. bis 4. Woche: Wanderung der Trichinellen durch Lymphgefäße, den Ductus thoracicus, die Vena cava superior, das Herz, die Lungen in den großen Kreislauf.	c) Einkapselung in bindegewebige, später kalkhaltige Kapseln innerhalb der Skelettmuskeln.
Klinisch: Allgemeine fieberhafte Infektionserscheinungen. Muskellähmigkeit; evtl. Magen-Darmerscheinungen; Lidödem; Muskelschmerzen; Eosinophilie; evtl. Diazoreaktion; evtl. Reflexstörung; evtl. Exantheme.		Klinisch: Muskelschmerzen. Rezidiv der Fiebererscheinungen. Lidödem usw.

Diese Tabelle von Strauss hat einen großen Vorzug: sie gibt keine Zeiten der einzelnen Stadien an. Wenn man überlegt, daß man heute Gewißheit über das Fortdauern der Darmtrichinose und das mehrwöchige Leben gebärfähiger Darmtrichinellen hat, zu einer Zeit, in der die Muskeltrichinose schon aufs schönste entwickelt ist, dann müssen Einteilungsversuche wie der von Böhm (21) als unpraktikabel erscheinen.

Die genaue Mitteilung der Straussschen Beobachtungen zeigt ferner, mit wie langer Dauer bis zur Heilung der Trichinose man rechnen muß. Geht auch — nach unseren eigenen Erfahrungen — innerhalb 8–10 Wochen das akute Stadium der Trichinose vorüber, so schließen sich doch manchmal noch Wochen und Monate, ja Jahre gestörten Gesundheitsgefühls, der Ermüdbarkeit und Muskelschmerzen an, die man dann als chronische Trichinosis bezeichnet, welche ganz im Gegensatz zu den Angaben Rupprechts steht, es stellte sich nach überstandener Krankheit das Gefühl einer „Verjüngung“ ein. Berkhem, Wendt, Zangger, Curschmann (senior) und Heinr. Werner haben Beiträge zum Vorkommen chronischer Beschwerden nach Trichinose geliefert. Bekannt und oft zitiert ist namentlich die Diagnose Curschmanns geworden, der bei einem jahrelang an Muskelrheumatismus leidenden Mann durch Ausschneidung und Untersuchung eines Stückchens Muskel als Quelle der rheumatischen Beschwerden eine alte Muskeltrichinose feststellen konnte. Leichenuntersuchungen, wie sie Turner in Edinburgh, Busse in Posen, Williams in Nordamerika, Opalka in Berlin durchführten, haben übrigens dargetan, wie viele Menschen, ohne es zu ahnen, an einer Trichinose gelitten; da mag auch manchmal ein chronisches Muskelleiden anderen Ursachen in die Schuhe geschoben worden sein. Über diese Leichenbefunde gibt die später folgende Tabelle 23 nähere Auskunft.

Eine sehr eigenartige, vereinzelt dastehende Beobachtung berichtet Strauß. Zwei seiner Trichinosepatienten zeigten 1½ Jahre lang noch nach körperlichen Anstrengungen Muskelschmerzen und das Auftreten von Schwellungen, also Zeichen der sog. „chronischen Trichinosis“; merkwürdiger als diese Erscheinungen war aber die schwere Idiosynkrasie oder Allergie eines Kranken gegen Schweinefleisch — selbstredend ohne Trichinellengehalt; die Folgen solchen Schweine-

fleischgenusses seien stets wiederkehrende Augenlidschwellungen gewesen. An anderen ehemals trichinösen Menschen konnte diese Beobachtung nicht wiederholt werden.

**Immunität und Trichinose.** Wie schon gesagt, fehlen alle Anhaltspunkte für eine Erstarkung der Widerstandskraft gegen Trichinellen, wenn man einmal Trichinose durchgemacht hat. Forschungen von Romanowitsch, Ströbel, Gastel u. a., welche Immunstoffe bei Trichinösen nachweisen wollten, schlugen fehl; dagegen gelang es leicht, Tiere wiederholt mit Trichinose zu infizieren (Askanazy, Stäubli, Gastel). Ob die individuelle Widerstandsfähigkeit des Menschen gegen Trichinose ungleich ist, kann eindeutig nicht beantwortet werden, ist aber nicht unwahrscheinlich; jedenfalls fällt die geringere Heftigkeit der Krankheitsreaktion kleiner Kinder gegen Trichinelleninfektion auf; aber klar sind diese Verhältnisse nicht. Man muß auch bedenken, daß möglicherweise die Infektion bei den Kindern nicht mit der gleichen Masse der Trichinellen zustande kam.

Die besondere Artwiderstandsfähigkeit bestimmter Tiere, nämlich der Pferde, Rinder, Schafe und Vögel gegen Muskeltrichinose ist in ihrer Eigentümlichkeit noch nicht geklärt. Die behauptete Immunität des Hundes gegen Trichinellen besteht dagegen sicher nicht, worüber in einem früheren Abschnitt ausführlich gehandelt ist.

Hier sei noch angemerkt, daß Maase und Zondek während des Krieges gelegentlich bei 3 schwersten Trichinosefällen eine positive Agglutinationsreaktion 1 : 400, angestellt mit lebenden Typhuskeimen, gesehen haben. Das Fickersche Diagnosticum gab indes eine negative Reaktion. Die fraglichen Kranken sollen niemals Typhus gehabt haben, noch jemals gegen Typhus geimpft worden sein. Hier handelt es sich nicht um eine spezifische Erscheinung. Eine Wiederholung dieser Beobachtung von anderer Seite steht noch aus. Bestätigt sich die Wahrnehmung, so liegt in ihr eine Bedeutung für die Klinik, denn dann muß die Agglutinationsprobe für eine eventuelle Differentialdiagnose zwischen Typhus und Trichinose als doppelsinnig in Wegfall kommen.

Zum Schluß ist noch die Frage der Mortalität der Trichinose zu beleuchten. Diese Frage wird dem, welcher in Vorträgen vor Ärzten über Trichinose handelt, mit Vorliebe gestellt. Man muß die Antwort an Hand der Historik geben. Es gab Trichinoseepidemien, welche enorme Opfer forderten. So starben in Hedersleben, wie Kratz berichtet hat, von 337 Kranken eines Seuchenganges 101 Personen. Aber in der Schilderung jener Epidemie lesen sich einige Kleinabschnitte noch schauriger. Die Schwersterkrankten stellten 25 in einer Kaserne beieinanderwohnende Angehörige von Arbeiterfamilien dar, die am reichlichsten von dem in Hedersleben so verhängnisvoll gewordenen rohen Schweinehackfleisch genossen hatten. Von den 25 kranken Kaserneninwohnern sind 24 elend zugrunde gegangen. Ich verweise auch noch einmal auf die 1912 beobachtete Trichinoseepidemie in Radomno hin, der von 40 Kranken 15 zum Opfer gefallen sind, also 37,5%. Als Gegenbeispiel diene die Erlanger Epidemie von 100 Trichinösen ohne jeden Todesfall. Nach Blumer soll in Nordamerika die Mortalität der Trichinoseerkrankungen 5% betragen (Bettison). Die weiter oben in Tabelle 13 wiedergegebene Zusammenstellung von Julius Caesar für das Deutsche Reich in den Jahren 1910—1919 ergab für 550 Trichinosefälle eine Mortalität von 7,64%.

All diesen Zahlen gegenüber sei aber noch einmal betont, daß im Einzelfall wie bei der Epidemie ebenso wie die Schwere der Krankheitserscheinungen auch der Ausgang am allermeisten von der Menge der aufgenommenen, lebensfähigen Trichinellen abhängt; ein mittlerer Mortalitätssatz läßt sich daher nicht als allgemein gültige Regel aufstellen.

Auch Leichenbefundsstatistiken können nicht dazu dienen, die Frage nach der Mortalität der Trichinose besser zu beantworten. Man besehe z. B. die von Busse erhobenen Befunde, deren Zahl sich sofort senkte, als er die Fälle aus jenen Jahren zusammenstellte, in denen bereits eine Trichinellenschau sich geltend machte. Man könnte die Leichenstatistiken nur als Morbiditäts-, nicht als Mortalitätsübersichten auffassen; denn die fraglichen Protokolle beziehen sich nicht auf letale, sondern meist auf verborgen abgelaufene, längst latent gewordene Trichinosefälle. Da es immerhin zu bestimmten Zwecken erwünscht sein kann, über Sektionsstatistiken der Trichinose zu verfügen, gebe ich in Tab. 23 eine Zusammenstellung der Ergebnisse, verschiedener Forscher.

Tabelle 23. Zahl der durch Sektion bei Menschen festgestellten Trichinosefälle.

Autor	Ort	Gesamt-Sektionszahl	Prozentzahl der trichinös befundenen Leichen
Turner . . . . .	Edinburgh	—	1—2
Roth <sup>1)</sup> . . . . .	Basel	—	0,2
Zenker <sup>1)</sup> . . . . .	Dresden	—	1,8
Fiedler <sup>1)</sup> . . . . .	Dresden	—	2—2,5
Zenker <sup>1)</sup> . . . . .	Erlangen	—	0,14
Wagner <sup>1)</sup> . . . . .	Leipzig	—	2—3
Rudnew <sup>1)</sup> . . . . .	Petersburg	—	1,5—2
Thornbury . . . . .	Buffalo	21	14,29
Osler . . . . .	—	1000	0,6
Williams . . . . .	Buffalo	505	5,34
Opalka . . . . .	Berlin	500	5,6
Hoyberg . . . . .	Kopenhagen	500	3,01
Chiewitz . . . . .	Kopenhagen	127	3,8
Fiebiger . . . . .	Kopenhagen	232	1,3
Busse . . . . .	Posen	96	18,8

Die Befunde von Busse bezogen sich auf Menschen im Alter von über 60 Jahren; Leichen unter 40 Jahren waren trichinellenfrei. Die Zahl von Fiebiger ist 1911—1912 erhoben worden; dagegen ließen die 295 Leichen in den Jahren 1913—1915 keinen einzigen positiven Trichinellenbefund zu; beides spricht für die wirksame Abwehr der Trichinellen durch inzwischen eingeführte Trichinellenschau der Schweine.

#### 4. Therapie der Trichinose.

Es wäre natürlich wünschenswert, könnte man im biologischen Versuch — rein an Kulturen von Trichinellen — die Einwirkung von Heilmitteln gegenüber den Parasiten prüfen. Keilty hat das versucht, konnte aber gar nicht bis zu der eigentlichen Aufgabe gelangen, weil die Züchtung der Trichinellen in vitro nicht gelungen ist. Übrigens fügte Keilty seinen Ausführungen den resignierten Schluß an, es sei die Heilmittelprüfung an der Trichinelle im Reagensglas auch deshalb nicht spruchreif, weil Drogen, oder Mittel die in vitro vielversprechend waren, sich in vivo ganz anders verhielten.

<sup>1)</sup> Nach Stäubli.



In der Salvarsanära hat man natürlich versucht, Ehrlichs Mittel auch bei der Trichinose anzuwenden. Romanowitsch sah jedoch davon ebensowenig Erfolg, als von der Anwendung des Brechweinsteins. Auch van Cott und Lintz fanden Salvarsan wirkungslos. Die beiden Mac Nerthney wollen auf intravenöse Neosalvarsaninjektion einen unmittelbaren günstigen Erfolg gesehen haben. Erfahrungen von Lipowski und von Blank melden, daß nach Salvarsan- bzw. Neosalvarsangaben wenigstens die Körperwärme sank, so daß Lipowski zu weiteren Versuchen mit diesem Mittel aufmunterte. Schönborn hinwiederum nennt die Salvarsantherapie ganz erfolglos.

Frühzeitig medikamentös auf die Darmtrichinellen einwirken zu können, wäre gewiß der Wunsch aller Ärzte. Und da muß nun von vornherein überlegt werden, daß die Chitinhaut der Würmer ein Einwirken der Stoffe von außen nicht gut zuläßt; es sollte vielmehr gelingen, die Würmchen durch Mittel zu vergiften, welche die Parasiten in ihren Darmschlauch aufnehmen (Mikoletzky)! Wenn von Abführmitteln eine günstige Wirkung berichtet wird (Bloch), so mag sie darin beruht haben, daß zahlreiche Würmchen mit dem abgeführten Darminhalt aus dem Körper des Kranken gerissen wurde, ehe sie sich in der Darmwand festsetzen konnten; Bloch und Hassin haben dementsprechend auch in den Stühlen eines Trichinosekranken Darmtrichinellen unschwer festgestellt. Öfter hörte man, daß Menschen, welche nach der Trichinelleneinnahme spontan heftige Durchfälle bekamen, in der Folge leichter an der Trichinose zu leiden hatten. Aber auch diese Umstände sind so wenig greifbar und so ohne alle Regel, daß sie zur Aufstellung eines Heilplanes sich nicht eignen<sup>1)</sup>.

1917 hat Munk auf Grund von Kriegserfahrungen die Behandlung der akuten Trichinose in einem Aufsatz gewürdigt. Abgesehen von allerlei symptomatischen Medikationen gegen Durst und trockenen Hals, gegen die Muskelschmerzen und die Schweißausbrüche, sowie gegen die Schlaflosigkeit widmete er vor allem dem Palmitinsäure - Thymolester seine Aufmerksamkeit. Gaben von 1—2 Teelöffeln ließen bei 5 Fällen in der 2. Krankheitswoche einen Temperaturabfall erreichen. Bei Kranken in der 3. Woche trat keine völlige Entfieberung ein. Munk glaubt, daß bei frühzeitiger Anwendung des Mittels der Krankheit die Gefahr genommen werde. Sei der Ester nicht erreichbar, so lasse sich Ersatz schaffen durch folgende warm hergestellte Lösung:

Thymoli	5,0,
Ol. olivar. ad	100,0.

Die Kranken sollen am Morgen nüchtern und vormittags um 11 Uhr je einen Teelöffel mit etwas Kognak oder heißem Kaffee einnehmen, was 2—3 Tage lang fortzusetzen sei.

Gegen die Anämie bei Trichinosen empfiehlt Munk eine Eisen-Arsenkur. Die alte Meinung, starke Alkoholgaben würden die Trichinellenentwicklung hindern, ist auch nach Munks Meinung gänzlich unrichtig. (Wenn nach G. v. Merckels Mitteilung Schnapstrinker nur leichte oder keine Trichinose bekamen, so lag das wohl daran, daß sie wenig oder keine Trichinellen eingenom-

<sup>1)</sup> Es sei noch angemerkt, daß Salzer Mitteilung über die Behandlung von 14 Trichinosefällen mittels eines Serums machte (Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 67, S. 579; 19. VIII. 1916). Die Originalarbeit war mir zur Zeit der Korrektur dieser Zeilen noch nicht zugänglich.

men hatten. Oder aber die Voraussetzung war so, daß sie neben wenig trichinösem Fleisch sehr kräftige Alkoholdosen genossen hatten, welche schon die im Magen frei werdenden Trichinellen zu schädigen imstande waren. Menschen mit Darmtrichinose oder gar Muskeltrichinose werden jedoch durch vermehrten Alkoholgenuß sich nicht vor der weiteren Entwicklung der Trichinose retten können.)

Die Thymolbehandlung ist nicht ganz neu. v. Merkel berichtet darüber, daß *Stransky* Trichinöse mit Thymolgaben (5,0 drei Tage lang) behandelt hat. *Kahn* in Pittsburg empfahl gegen Trichinose Injektionen von sterilisiertem Thymol subcutan oder intramuskulär in der Menge von 3,0 auf 50,0 sterilen Öles; davon wurden täglich 2—3 ccm in 47-tägiger Periode eingespritzt. Nach 10-tägiger Pause sei dies Verfahren zu wiederholen. Von deutschen Autoren lobt *Wendroth*, der als amerikanische Gewährsmänner für die Güte der Thymolbehandlung neben *Kahn* noch *Booth* und *Göhring* zitiert, die gute Thymolwirkung. Auch *Eisenhardt* redet ihr das Wort. Aber es bleibt immer zu bedenken, daß das nur für frische Stadien der Trichinose Gültigkeit haben kann. Bei der schnellen Besserung leichterer Trichinosen, 2—3 Wochen nach Einsetzen der ersten Muskelsymptome, muß man wohl bei Fieberabfall und steigendem Wohlbefinden nach Thymolgaben in späteren Wochen mit der Zuerteilung eines Erfolges an die Thymolwirkung mehr als vorsichtig sein. Ich kann z. B. auch aus den genauen Berichten, welche *Strauss* über viele Wochen lange Thymolkuren gibt, keinen rechten Vorteil für den Verlauf der Trichinose seiner Patienten ersehen.

Schließlich sei noch auf *Schönborns* Empfehlung von Strychnininjektionen hingewiesen. Er hatte den Eindruck, als ob durch sie der Verlauf der Krankheit im Sinn einer Beschleunigung beeinflußt worden wäre. Die Schmerzen in den Muskeln seien rascher verschwunden, die Muskelcontractilität habe sich wieder hergestellt. Es habe sich eine bessere Bahnung der motorischen Reizung oder eine Beseitigung der entgegenstehenden Hemmung ergeben, ein Erfolg, welcher der Wirkung des Strychnins bei neuritischen Paresen entspreche.

In einer kasuistischen Arbeit von *Bettison*, welche ebenfalls die Anwendung von Thymol (3 g täglich 3 mal) empfiehlt, wird noch ausgeführt, daß Röntgenstrahlen, Radium, Neoarsphenamin und Arsphenamin keinen Erfolg gegen Trichinose zeitigen ließen. *Seymour* gibt an, man könne die Trichinellen im Anfangsstadium töten, wenn man mit *Oleum castor.* oder Kalomel abführe unter nachfolgenden Gaben von Bittersalz in Dosen von  $\frac{1}{2}$ —1 Teelöffel im Tag.

#### IV. Trichinellenabwehr.

Zur Geschichte der Trichinellenabwehr ist wenig Neues zu sagen. Man wird indes auf die vermeintlich längst historisch gewordenen Überlegungen des „Für und Wider“ — namentlich des „Wider“ — unwillkürlich auch heute noch geführt, wenn man selbst die Gelegenheit erlebt, auf diesem Gebiet versäumte hygienische Maßnahmen zu fördern. Die gleichen Argumente, welche vor 60 Jahren gegen die Trichinellenschau gelten sollten, erstehen da plötzlich vor uns, und es erscheint uns mitunter in Einzelfällen so, als hätten diejenigen, welche das größte praktische Interesse an einer tadellosen Nahrungsversorgung der Bevölkerung haben müßten, selbst manchmal die Vertreter des Volkes und

maßgebende Behörden aus dem geschichtlichen Gang der Trichinosenkunde nichts gelernt, — oder als hätten sie nicht den freien Mut, das richtig Erkannte gegenüber der Trägheit und Unkunde, dem Vorurteil und der Gunst der zwar urteilslosen, aber politisch doch wägbaren Mitmenschen durchzusetzen.

Die Trichinellenfrage liegt für den theoretischen Hygieniker sehr klar, und man meint, es müßte auch praktisch sehr leicht sein, die Trichinellen vom Menschen fernzuhalten. Wie schwer das dem hygienisch eingestellten Willen gemacht werden kann, zeigt folgende Geschichte aus der Erinnerung eines sehr verdienten bayerischen Medizinalbeamten, des ehemaligen Nürnberger Bezirksarztes v. Merkel, der gelegentlich einer Besprechung des Böhmischen Buches „Grundzüge der Trichinenschau“ Reminiszenzen aus jener Zeit einflocht, in der das Unglück von Hedersleben die Verantwortung mancher Stadt- und Landesverwaltung auf-rüttelte. v. Merkel gedenkt (im Fränkischen Kurier 1909) der Panik, welche damals, es war im Jahre 1865, in Nürnberg gegenüber dem Schweinefleischgenuß ausbrach, als die Kunde von der großen Trichinenepidemie in Hedersleben eintraf, die Hunderte von Arbeitern befiel, zahlreichen das Leben kostete und eine große Zahl von Doppelwaisen hinterließ. Der Rezensent wurde von der Stadt Nürnberg nach dem Unglücksort gesandt zum Studium der Krankheit und zur Berichterstattung über die Maßregeln, welche gegen das Vorkommen weiterer Trichinenerkrankungen in den Nachbarstädten (Braunschweig, Magdeburg usw.) ergriffen worden waren. Infolge dieser Erkundigungen erließ der Stadtmagistrat Nürnbergs alsbald eine polizeiliche Vorschrift über die Einführung der obligatorischen Trichinenschau, welche zunächst auch von der bayerischen Regierung für vollziehbar erklärt, aber nach wenigen Tagen wieder aufgehoben wurde, und zwar auf eine Gegenvorstellung der Nürnberger — — Metzger hin. Um zur Vernunft zu kommen, mußte sich erst noch mehr Unglück ereignen. Es bedurfte eines „Beweises ad hominem“, so schreibt Merkel. „1870 wurde in Erlangen eine kleine Trichinenepidemie festgestellt, und 1878 wurden in Nürnberg drei kleine Epidemien beobachtet, denen sich eine in Treuchtlingen anschloß. Im selben Jahr erkrankten 7 Personen der Nürnberger Aristokratie — darunter ein rechtskundiger Magistratsrat —, alles Personen, die sich in Bamberg infiziert hatten; einer der Kranken starb. Auch Hof und Marktleiten hatten 1878 kleine Epidemien. Nun ging's!! Es wurde eine fakultative mikroskopische Fleischbeschau eingeführt, der sich 5 Großmetzger unterwarfen, zunächst auf die Dauer eines Vierteljahres; 4 davon stellten nach 6 Wochen die Untersuchung wieder ein, und nur einer hielt sein Vierteljahr aus. Dieser, dessen Geschäft sich von 20 auf 42 Schlachtungen für die Woche ausgedehnt hatte, erklärte nach Ablauf des Vierteljahres, „sein Geschäft habe sich wieder so gehoben, daß er glaube, es nun ohne Untersuchung probieren zu können“. Und das war jener Fleischer, in dessen Stall sich die Ratten als trichinös erwiesen hatten! So war das Schicksal einer fakultativen mikroskopischen Fleischbeschau! Die Einrichtung war muster-gültig, die Kontrolle war einfach und zuverlässig gewesen. Mittlerweile nahm sich unter dem Druck der Umstände die Staatsregierung der Sache wieder an, so daß im Jahre 1880 doch die obligatorische mikroskopische Fleischbeschau in Nürnberg eingeführt wurde.

Über den Erfolg dieses Schauamtes hat Gg. B. Gruber an Hand einer von Böhm zur Verfügung gestellten Statistik in seinem Vortrag „Über Trichinellen

und Trichinose“ zahlenmäßig berichtet. — Der gleichen, von G. v. Merkel in obiger Mitteilung geschilderten Mildherzigkeit gegenüber dem Metzgergewerbe mußten übrigens noch 1926 ein um die Erkennung der ersten Trichinosefälle in Tirol verdienter Kollege ebenso wie der Verfasser begegnen, als sie sich um die Aufklärung von Trichinosevorkommnissen, d. h. für Regelung des Schlachtwesens und für die Einführung der Trichinenschau bemühten. Nur erhob den Einwurf nicht eine Behörde, sondern er kam von anderswie interessierter, gebildeter Seite, welche die geringen Kosten der Trichinellenschau und die darin liegende Bindung des Metzgergewebes mehr fürchtete, als sie den Segen der Fleischkontrolle anerkennen wollte. Man sieht, wie trotz aller Erziehung zur Hygiene noch ein weiter Weg bis zur wirklichen hygienischen Volkskultur vor uns liegt! Oft ist die Quelle des Widerstandes in Kreisen der Metzger bzw. der Fleischhändler zu suchen. Ihnen sollte man nicht nachgeben. Der fortschrittliche, saubere und ehrlich geschäftstüchtige Fleischer wird es als Vorzug begrüßen, seinen Kunden ein auf Trichinellen geprüftes und frei befundenes Fleisch anpreisen zu können.

Die Aufgaben der Trichinoseabwehr bestehen im Kampf gegen die Trichinellen auf der ganzen Linie, d. h. im Bemühen, die Lebens- und Arterhaltungsbedingungen für diese Parasiten so gering und ungeeignet als möglich zu machen. Wir fassen also die Trichinellenschau im Schlachthaus nur als eine Teilmaßnahme auf, allerdings als eine höchst wesentliche, unentbehrliche Vorkehrung, aus der nicht nur unmittelbarer Nutzen für die Genießer der Schlachtschweine erwächst, sondern sich auch allerlei Gesichtspunkte für weitere hygienische Maßnahmen ergeben.

Die Trichinellenschau wurde ursprünglich mit dem Mikroskop vorgenommen; in den letzten zwei Dezennien ging man aber mehr und mehr zur Betrachtung von Projektionsbildern der in geeignete Vergrößerungsapparate („Trichinoskope“) eingesetzten gequetschten und völlig überblickbaren Fleischproben aus den Zwerchfellpfeilern (Reissmann) über. Die Zwerchfellpfeiler haben sich beim Schwein als so obligater Sitz der Trichinellen erwiesen (Reissmann), daß man in der Praxis auf eine Schädlosigkeit des Genusses von Schweinefleisch rechnen kann, wenn 14 Quetschpräparate aus einem etwa bohngroßen Stück Muskelfleisch mit einem Teil der Hauptsehne eines Zwerchfellpfeilers des gleichen Schweines, in 14 Präparaten, die zwischen zwei zusammenschraubbaren Spiegelglasplatten eines sog. „Kompressoriums“ durch starken Quetschdruck übersichtlich und durchsichtig gemacht wurden, keine Trichinellen zu sehen sind. Diese Reissmannsche Methode der Beschau von Zwerchfellpfeilerproben hat sich durchaus bewährt, kann schneller und billiger durchgeführt werden als ältere Methoden, welche auch noch Fleischproben von den Zwischenrippenmuskeln, von den Kehlkopf- und Zungenmuskeln berücksichtigen [Reissmann, Böhm (22—26), Veelen, Nevermann]. Das Projektionsverfahren gestattet zweifellos eine übersichtlichere und objektivere, besser zu kontrollierende Schau, als das Mikroskop. Die Benutzung von Trichinoskopen ist auch weniger zeitraubend und darum im Betrieb billiger. Man liest z. B. (Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 24, S. 165), daß man mit dem Trichinoskop 100 000 Schweine zum Preis von 22 000 M. beschauen lassen kann, während das früher 50 000 M. gekostet hat (Schuller, Garth, Böhm, Nevermann). Gute Trichinoskope werden von allen großen

optischen Firmen hergestellt<sup>1)</sup> (Köhler, Bergmann). Böhm beschrieb eine besondere automatische Fortbewegungs- und Sperrvorrichtung für die Kompressorienverschiebung vor den Linsen des Trichinoskops, welche den Beschauer zwingt, wenigstens eine bestimmte Mindestzeit hindurch jedem einzelnen Gesichtsfeld Aufmerksamkeit zu schenken. Die Lampe eines Trichinoskops soll mindestens 8 Stunden ununterbrochen, d. h. ohne Erneuerung der Kohlen und ohne fremde Regulierung brennen. Die Optik soll eine etwa 70fache Vergrößerung gewährleisten. Aus Böhm's Aufsatz über die Trichinellenschau an Schlachthöfen (1911) sind alle Einzelheiten der Einrichtung und des Betriebes, sowie die Kosten eines Trichinellenschauamtes genau zu ersehen. Von Interesse ist namentlich die Gegenüberstellung der Leistungsfähigkeit der Trichinellenschau mittels Mikroskopen (Tab. 24) und der mittels Trichinoskopen (Tab. 25).

Tabelle 24. Arbeitsleistung der Trichinellenschau mittels Mikroskopen (nach Böhm).

Zahl der Beschauer	Zahl der beschauten Schweine in					Bemerkungen
	1 Stunde	2 Stunden	3 Stunden	6 Stunden	8 Stunden	
1	8	16	20	44	58	Spätestens nach 3stündiger Arbeitszeit ist eine Ruhepause von mindestens 30 Minuten, nach der 6. Stunde eine Pause von mindestens 15 Minuten einzulegen.
2	16	32	40	88	116	
3	24	48	60	132	174	
4	32	64	80	176	232	
5	40	80	100	220	290	
6	48	96	120	264	348	
7	56	112	140	308	406	
8	64	128	160	352	464	
9	72	144	180	396	522	
10	80	160	200	440	580	

Tabelle 25.

Arbeitsleistung der Trichinellenschau mittels Trichinoskopen (nach Böhm).

Zahl der		Zahl der beschauten Schweine					Bemerkungen
Be-schauer	Trichi-noskope	1 St.	2 St.	3 St.	6 St.	8 St.	
2	1	20	40	52	112	144	Der Untersuchende und der Präparierende wechseln stundenweise. Spätestens nach 3stündiger Arbeitszeit, sowie nach der 6. Stunde ist je eine Pause von mindestens 24 Minuten einzulegen. Als Höchstzahl von Untersuchungen für einen Mann pro Tag hat die Zahl von 72 Schweinen zu gelten.
4	2	40	80	104	224	288	
6	3	60	120	156	336	432	
8	4	80	160	208	448	576	
10	5	100	200	260	560	720	

Bei den Überlegungen, ob eine Körperschaft an die Einrichtung der Trichinellenschau herangehen soll oder nicht — vorausgesetzt, daß sie nicht durch die Gesetzeslage einfach dazu gezwungen ist —, spielt selbstredend der Kostenüberschlag der Anschaffung und des Betriebes der Trichinellenschau eine große Rolle. Böhm hat in dem obengenannten Aufsatz auch darauf Rücksicht genommen und alle in Betracht kommenden Posten zusammengestellt. Es ist

<sup>1)</sup> Hier seien nur die optischen Werke von Carl Zeiss in Jena, bzw. Winkel in Göttingen, Leitz in Wetzlar, Oskar Becker in Berlin W 15, sowie Reichert in Wien genannt, welche in Sonderkatalogen mit Abbildungen alles Wissenswerte über die Kosten der optischen Einrichtung für die Trichinellenschau angeben.

nun eine alte, besonders bei manchen Parlamentariern nicht unbeliebte Methode, die Kosten der laufenden Trichinellenschau umzurechnen auf die Zahl der jährlich aufgefundenen trichinösen Schweine. Es ergibt sich dabei die sehr natürliche — den Nichteingeweihten aber stutzig machende — Tatsache, daß, je gründlicher und umfassender ein Schauamt arbeitet, je mehr es in der Trichinoseabwehr durchgreifen kann, um so teurer von Jahr zu Jahr der Erfolg erkaufte erscheint; freilich gilt dies nur dann, wenn ich als „Erfolg“ nur die Zahl der herausgefundenen Trichinellenschweine buche, wie das z. B. aus der nachfolgenden Liste von Reissmann hervorgeht, wenn ich also die Zahl der gesund befundenen Schweine außer acht lasse; dann kann das nicht anders sein, je kleiner die Zahl der positiven Befunde (des Divisors), um so größer ist bei gleichem oder gar wachsendem Arbeitsaufwand (Dividend) der Quotient in Gestalt der geldlichen Kosten.

Tabelle 26. Berechnung der Kosten eines Trichinellenschaubetriebes in Berlin, gemessen an den Befunden trichinöser Schweine (nach Reissmann).

Jahr	Schweine		Verhältnis der Trichinosebefunde zur Schlachtzahl	Kosten der Trichinellenschau eines trichinösen Schweines	
	Schlachtzahl	trichinöse Tiere		berechnet allein aus den Beschaugebühren	berechnet aus den Gesamtkosten der Trichinellenschau
1883	244 343	216 = 0,088 %	1 : 1 311	678 M.	etwa 1 100 M.
1888	479 124	342 = 0,072 %	1 : 1 401	841 M.	
1893	537 573	122 = 0,023 %	1 : 4 570	2 742 M.	
1898	659 551	85 = 0,013 %	1 : 7 759	4 655 M.	
1903	950 986	97 = 0,01 %	1 : 9 804	5 882 M.	
1907	1 165 231	67 = 0,006 %	1 : 17 392	10 435 M.	

Ganz anders sieht sich die Rechnung aber an, wenn man es als einen hygienischen Erfolg der Arbeit der Trichinellenschauer wertet, daß möglichst viele Schweine als sicher frei von der Trichinose festgestellt werden können. Wenn man also sachlich und allein richtig die Kosten eines Trichinellenschaubetriebes feststellen will, dann muß man die Zahl der gesamten Schweine und damit also auch der negativ befundenen Schlachtschweine als Divisor gegenüber dem als Dividend vorhandenen Arbeitsaufwand nehmen; dann wird sich der Quotient der Kosten, der auf das einzelne beschaute, negativ oder positiv befundene Schwein bezieht, ganz anders ausnehmen. Im Fall der soeben wiedergegebenen Reissmannschen Tabelle würde man dann folgende Zahlen erhalten:

Tabelle 27. Berechnung der Kosten eines Trichinellenschaubetriebes in Berlin, gemessen an den Befunden aller untersuchter Schweine. (Umgerechnet nach Angaben von Reissmann.)

Jahr	Schweine		Verhältnis der Trichinosebefunde zur Schlachtzahl	Kosten der Trichinellenschau eines untersuchten Schweines	
	Schlachtzahl	trichinöse Tiere		berechnet aus den Beschaugebühren	berechnet aus dem Gesamtaufwand der Trichinellenschau
1883	244 343	216 = 0,088 %	1 : 1 311	0,52 M.	0,84 M.
1888	479 124	342 = 0,072 %	1 : 1 401	0,60 M.	0,98 M.
1893	537 573	122 = 0,023 %	1 : 4 570	0,60 M.	0,98 M.
1898	659 551	85 = 0,013 %	1 : 7 759	0,60 M.	0,98 M.
1903	950 986	97 = 0,01 %	1 : 9 804	0,60 M.	0,98 M.
1907	1 165 231	67 = 0,006 %	1 : 17 392	0,60 M.	0,98 M.

Also berechneten sich damals in Berlin die Gesamtkosten der Trichinellenschau eines Schweines nicht ganz auf eine Reichsmark. So ist auch Böhm's Rechnung ohne weiteres verständlich, wenn er sagt, daß durchschnittlich 1 kg Schweinefleisch durch die Trichinellenschau nur mit 1 Reichspfennig belastet werde — und daß bei solcher Ansetzung der Gebühr durch die Behörde des Trichinellenschauamtes sogar noch ein Reingewinn aus der Tätigkeit der Trichinellenschau zu erhoffen sei. Auf diese zweierlei Art, die Kosten der Trichinellenschau umzuschlagen, hat Gg. B. Gruber (2) an anderem Ort schon einmal hingewiesen, nachdem ihm von Metzgersseite die „enormen Kosten“ zu Gehör geredet worden waren, welche „so ein trichinöses Schwein“ mache, das gelegentlich einmal durch die Trichinellenschau entdeckt werde. Mir erscheint ein derartig leichtfertig rechnerisch belegter Einwand gut, um demagogisch wirken zu können und dabei der Sachlichkeit aus dem Wege zu gehen; denn legt man offen die Kosten der Schau auf jedes Kilogramm Schweinefleisch um, das mit sicherem Behagen genossen werden kann, dann werden die Kosten der Trichinellenuntersuchung, wie obige Liste (Tab. 27) zeigt, erstaunlich gering, so daß sie der Konsument gerne und leicht tragen wird.

Es sei hier noch kurz angefügt, daß die Organisation einer Trichinellenschau nur dann mit aller mit menschlichem Ermessen zuverlässiger Gewähr arbeiten kann, wenn wirklich alles geschlachtete, zum Genuß innerhalb des Schaubezirkes bestimmte Schweinefleisch wirklich der Schau unterliegen muß, d. h. wenn eine vernünftige Schlachtordnung die Fleischhygiene erleichtert. Dies wird man um so besser durchführen können, wenn das Trichinellenschauamt sich im Zentralschlachthof der jeweiligen Gemeinde befindet und wenn kein geschlachtetes Schwein zu weiterer Verwendung aus dem Schlachthof hinaus darf, dessen einzelne Viertel nicht den behördlichen Beschauempel tragen. Wo, wie in kleinen Landstädten, Landmetzger oder Fleischaufkäufer — ihre Quellen sind oft dunkle „Notschlächter“ — Fleisch direkt zum Markt bringen, muß man durchgreifen und entweder auch dies Fleisch den Schlachthof passieren lassen oder eine gesonderte Trichinellenschau am Platze des Marktes selbst vorsehen. Jedenfalls ist der ausnahmslos zentrale Schlachtzwang einer Kontrolle ohne die Möglichkeit der Durchstecherei günstiger. Man wird die Fleischer und Fleischhändler um so eher zur Maßnahme solcher Zentralisierung der Fleischkontrolle nötigen, je sauberer und ordentlicher die Aufbewahrungs- und Kühlvorrichtungen im Schlachthof sind. Damit wird auch dem wenig sauberen, heimlichen Notschlächtertum in ländlichen Bezirken viel Wasser abgegraben werden, ein Vorteil, der nicht nur in Hinsicht auf die Trichinellenschau bedacht werden mag.

Im Laufe des Weltkriegs kam wiederholt an uns die Aufforderung, Würststücke oder ganze Würste auf Trichinellen zu untersuchen. Nach dem Kriege wurde ich von einer Behörde um ein Urteil und einen Vorschlag gebeten, welcher die nötige Sicherheit vor im Lande hergestellten, gegebenenfalls trichinellenhaltigen Würsten würde erlangen lassen. Die Anfrage war speziell auf die sog. „Salamiwürste“ zugespielt, welche man von anderer Seite als absolut trichinoseungefährlich wegen des hohen Grades der Würzung und Austrocknung bezeichnete. Meine Antwort hatte folgenden Sinn:

„Es muß vorausgesetzt werden, daß es ein Unding wäre, fertig hergestellte Würste mit aller Gewähr der Sicherheit auf Trichinellen untersuchen zu wollen,

ebenso wie es unsinnig wäre, etwa auf Grund einer negativen Stichprobenuntersuchung große Massensendungen von Fleisch (Gefrierfleisch, Pökelfleisch des Auslandes) als insgesamt trichinellenfrei zu garantieren. Immer wieder gelangen wir bei der Überlegung der hygienischen Abwehr zur Forderung: Untersuche das eben geschlachtete Schwein auf die Trichinellen, nicht das längst in Stücke zerlegte und da und dorthin verstreute Schweinefleisch, nicht das Wurstfüllsel oder gar die fertige Wurst! Je weiter sich die Untersuchung vom Schlachttag und Schlachtort entfernt, desto unsicherer, d. h. unvollständiger wird sie ausfallen, weil in der Regel nicht mehr alles erfaßt werden kann.

Ich würde also strengstens fordern: Wer immer gewerbsmäßig Würste erzeugt, ist verpflichtet und muß jederzeit nachweisen können, daß er nur Schweinefleisch verwendet, das nach der Schlachtung sachgemäß auf Trichinellen beschaubar worden ist. Für ‚Salamiwürste‘ würde ich nie eine Ausnahme zulassen, und zwar aus mehrlei Gründen:

1. Ist die Annahme, es sei nicht bekannt, daß nach Salamigenuß je Trichinose entstand — nicht beweisend für die Unmöglichkeit solchen Zusammenhangs.

2. Gibt es keinerlei Garantie, daß jederzeit und überall wo Würste als ‚Salamiwürste‘ vertrieben werden, die Originalmethoden der Salamiherstellung peinlich eingehalten werden. Mag die stark ausgetrocknete und hochgesalzene bzw. gewürzte ‚Salamiwurst‘ im Fall unwissentlich verwendeten, trichinellenhaltigen Fleisches wegen ihrer allmählich erreichten Trockenheit und des damit eingetretenen Absterbens der Trichinellen so und sooft gefahrlos sein, können doch im allgemeinen bei der Unmöglichkeit der Kontrolle aller Kniffe unehrlicher und unsauberer Metzger und Händler Fälle vorkommen, die anders auslaufen, sei es, daß die Salzung und Würzung des Wurstfüllsels ungleichmäßig oder daß die Dörrung und Trocknung der Würste unzureichend wäre, daß die inneren Schichten der Wurstsäule feucht blieben. Solcherlei Würste könnten im Fall der Verwendung trichinösen Fleisches sehr gefährlich werden. In ihnen vermöchten Trichinellen monatelang lebendig zu bleiben, ohne daß im Aussehen oder Geschmack der Ware eine sicher warnende Änderung oder Eigentümlichkeit gegeben wäre. Da sich nun Vertreter großer Salamifabrikation gegen die Warnung gewendet haben, man möge den Genuß von Rohwürsten, auch von roher Salami, vermeiden, ein Rat, der sich nur auf ein Gebiet ohne allgemein durchgeführten Trichinellenschauzwang erstrecken kann, müßte man den Vertretern der Wurstfabriken und den Wursthändlern erklären: Ihr seid verpflichtet, nur Fleisch von Schweinen zu verwursten, die der amtlich bestellten Trichinellenschau unterworfen waren. Wenn Ihr jederzeit den Nachweis führen könnt, daß Ihr nur sachgemäß beschautes Fleisch zur Salami- oder sonstigen Wurstbereitung verwendet, wird man derlei Warnungen unterlassen dürfen. Fertig von dem Ausland bezogene Würste — und zwar von einem Ausland ohne obligate Trichinellenschau — sollten stets in den Vertriebsräumen als ‚Auslandsware! Nicht auf Trichinellen untersucht!‘ gekennzeichnet sein, ebenso wie Obstweine etwa als ‚Obstweine‘, manche gefärbte Nahrungsmittel als ‚gefärbt‘ deklariert werden müssen. Metzger und Wurstfabrikanten sollten darüber nicht murren, sondern ein eifriges Bestreben zeigen, mit legalen und ganz offenen Methoden selbst aller Welt kund zu tun, daß sie trichinellenfrei arbeiten! Dann dient ihnen der hygienische Betrieb zur Reklame und zur Hebung des Geschäftes“ —



Den Erfolg der Trichinellenschau soll man nicht nur an der Vorbeugung der Trichinose, sondern auch in der Verminderung des Trichinellenparasitismus überhaupt ansehen. Man betrachte z. B. in der Tabelle 28, welche die Feststellung der in Posen geschlachteten und trichinös befundenen Schweine von 1900 bis 1924 enthält, die Zunahme der Schweineschlachtungen und die Abnahme der Verhältnisziffern trichinöser Tiere.

Tabelle 28.

Trichinellenbefunde unter den Schlachtschweinen der Stadt Posen 1900—1924.

Jahr	Zahl der Schlachtschweine	Trichinös befundene Schweine		Bemerkungen
		Gesamtzahl	Prozentzahl	
1900	35 798	165	0,46	
1901	29 587	75	0,253	
1902	32 312	45	0,139	
1903	40 596	76	0,187	
1904	44 341	86	0,198	
1905	35 405	30	0,084	
1906	39 061	29	0,074	
1907	46 665	37	0,079	
1908	47 305	56	0,118	
1909	43 418	27	0,062	
1910	50 050	17	0,033	
1911	56 112	41	0,073	
1912	51 152	13	0,025	
1913	56 713	6	0,010	
1914	70 292	27	0,038	
1915	30 746	20	0,065	
1916	14 954	4	0,026	} Kriegs- und Nach- kriegsverhältnisse
1917	18 530	—	—	
1918	2 164	1	0,046	
1919	78 906	57	0,072	
1920	72 512	29	0,039	
1921	58 497	14	0,024	
1922	67 407	18	0,026	
1923	49 914	12	0,024	
1924	83 714	25	0,029	

Es hat sich also im Verlauf von 25 Jahren in der Posener Gegend das Verhältnis der Trichinellenhäufigkeit beim Schwein etwa um das 16fache gebessert. Die in Tab. 9 weiter oben mitgeteilte Feststellung der trichinös befundenen Schweine im Freistaat Sachsen zeigt sogar eine 29fache Besserung. Auf diese ständige Verminderung des Befundes trichinöser Schweine hat auch v. Hefen bei einem Überblick über 25 Jahre der Trichinenschau in Sachsen hingewiesen. Auch die Reissmannschen Zahlen der Tab. 26 und 27 lassen diese fallende Kurve der Trichinosebefunde beim Schwein wahrnehmen. Es seien hier noch Junaks Ausführungen über das Ergebnis der Trichinellenschau am Schlachthof in Berlin 1883—1923 mitgeteilt. Seit in Berlin die Trichinellenschau eingeführt worden ist, kam dort kein einziger Trichinosefall zur Kenntnis, der auf den Genuß von Schweinefleisch zu beziehen gewesen wäre, welches in Berlin auf Trichinellen untersucht worden war. In den 41 Jahren des Junakschen Berichtes sind in Berlin 27 190 493 Schweine beschaut worden, von denen 4337 = 0,015% trichinös befunden wurden. Im Deutschen Reich ist die Zahl der trichinösen

Schweine in den Jahren 1904—1908 von 0,006% auf 0,004% gefallen. In Preußen sank die Zahl der trichinösen Schweine in den Jahren 1886—1911 von 0,45 % auf 0,06%.

Dieser überall bemerkte Rückgang der Trichinellenbefunde, wo eine Trichinellenschau wirkt, ist ein Verdienst der hingebenden Arbeit der Tierärzte, welche nicht nur die Organisation der Schau durchgeführt, sondern jeden positiven Befund als Wegweiser nach Stätten und Ställen benutzten, in denen mutmaßlich noch mehr Trichinellenträger zu finden gewesen. Das heißt, an die Maßnahme der Trichinellenschau schließen sich weitere veterinär- und sanitätspolizeiliche Maßnahmen an für den Fall einer festgestellten Schweinetrichinose. Wie alle hygienische Tätigkeit, die fruchtbar sein soll, handelte es sich bei diesem Ausbau der Trichinellenabwehr zunächst nicht um Erfindung verwaltungs- und polizeitechnischer Anweisungen, sondern um eifrige Fahndung und schnell zugreifende Art der in Frage stehenden Amtsveterinäre, sollten die Erfolge nicht verkleinert werden. Man dankt auf diesem Gebiet der Hygiene den Tierärzten sehr viel und sollte nicht vergessen, das anzuerkennen.

Nicht gar selten führten die veterinärhygienischen Erhebungen wegen Trichinose in den Stall eines Abdeckers (Wasenmeisters, Fallmeisters, Schinders) und ließen ihn als Quelle von Schweine- und Menschentrichinose erkennen; allerdings ist den Vertretern dieses Standes sowohl in Österreich als im deutschen Reich die Haltung von Schweinen grundsätzlich verboten — in Österreich, wie schon oben gesagt, auf Grund eines Ministerialerlasses vom 10. V. 1856 (Med. Jahrbuch Bd. 13, S. 81. Wien 1881), im Deutschen Reich auf Grund der Vollzugsvorschriften (§ 86, Ziff. 1) zum Viehseuchengesetz.

Sehr beachtenswert erscheinen die von der bayrischen Kreisregierung in dem als häufiger Schauplatz kleiner Trichinoseepidemien bekannten Mittelfranken erlassenen Anordnungen, welche den veterinär- und humanhygienischen Bestrebungen gegen die Trichinellen entgegenkommen. Zum Verständnis dieser von Böh m mitgeteilten Bestimmungen muß vorausgesetzt werden, daß Bayern mit Württemberg, Hessen, Baden und anderen Bundesstaaten im Gegensatz zu Preußen und Sachsen kein allgemeines Trichinellenschaugesetz erlassen hat. Auf Grund des § 67, Abs. II des Bayrischen Polizeistrafgesetzbuches<sup>1)</sup> erläßt die Kreisregierung von Mittelfranken, sobald sie Kenntnis von dem Trichinellenbefund bei einem aus dem Kreis stammenden Schwein erhält, Anordnungen im Sinne der nachfolgenden Grundsätze:

1. Die im Stall oder Gehöft des gleichen Schweinemästers, von dem das trichinöse Tier stammte, befindlichen Schweine unterliegen der Sperre in der Weise, daß sie nach der Schlachtung und vor der Freigabe zum menschlichen Genusse auf Trichinellen zu untersuchen sind.
2. Die Ausfuhr dieser Schweine ist nur mit polizeilicher Genehmigung nach einem Schlachthof gestattet, an dem obligatorisch Trichinellenschau besteht.
3. Für den Transport sind die Schweine derart zu kennzeichnen, daß eine Verwechslung mit anderen Schweinen ausgeschlossen ist.
4. Die betreffende Schlachthofdirektion ist rechtzeitig von dem Eintreffen der trichinellenverdächtigen Schweine zu verständigen.

<sup>1)</sup> Bestraft wird, wer — außerhalb bestimmter, dem Strafgesetz des Deutschen Reiches unterliegender Fälle — „den von den zuständigen Behörden zum Schutz gegen den Eintritt oder die Verbreitung einer ansteckenden Krankheit oder Viehseuche angeordneten Maßregeln zuwiderhandelt“.

5. Das Ergebnis der Untersuchung ist der Behörde des Herkunftsortes sofort mitzuteilen.
6. In dem Stall sind Einrichtungen zu treffen, daß eine Einschleppung oder Verbreitung der Trichinose durch Ratten nicht mehr stattfinden kann.
7. Nach Möglichkeit sind in dem Gehöft und Ort Ratten zu fangen und ist ihr Muskelfleisch auf Trichinellen zu untersuchen.
8. Über ein positives Ergebnis solcher Untersuchungen ist zu berichten.

Böhm hat diesen Bestimmungen noch einen vielsagenden Nachsatz gewidmet, der wie ein Urteil gegen die halbe Maßnahme einer nicht überall im Lande obligaten Trichinellenschau klingt. „So wirksam“, schreibt er, „diese nachahmenswerten Anordnungen im einzelnen sind, so bedauerlich ist bei dem Mangel einer allgemeinen Trichinellenschau im Lande ihre Nebenwirkung. Sobald nämlich in einem Orte diese polizeilichen Auflagen erfolgt sind, und sobald bekannt wurde, daß Ratten die hauptsächlichsten Zwischenträger sind, tritt in vielen Fällen bei den übrigen Schweinezüchtern der Gegend das verwerfliche Bestreben zutage, ihre Schweine nur nach Orten zu verkaufen, wo keine Trichinellenschau ausgeübt wird, um, da Trichinose Gewährfehler ist, nicht pekuniärem Schaden ausgesetzt zu sein.“

Über die sonstige Regelung der Trichinellenschau im Deutschen Reich gibt das bekannte Buch von v. Ostertag, „Über die Fleischschau“, Kunde. Es ist beachtenswert, daß ein so erfahrener Autor wie v. Ostertag der Tatsache, daß gerade Bayern keine obligatorische Trichinellenschau vorgesehen hat, gedenkt und daß er dabei die Ausführungen des mit den bayrischen Verhältnissen so vertrauten Stadttierarztes Böhm in Nürnberg in den Vordergrund stellt. Dabei wird auf eine sehr interessante Liste Böhm's verwiesen, welche hier in Tab. 29 wiedergegeben wird.

Tabelle 29. Erste Trichinellenbefunde in bayrischen Orten durch neu eingeführte Schauämter.

Einführung der Beschau		Erster Trichinellenbefund
Ort	Zeit	
Rothenburg o. d. T. . . . .	1. IX. 1908	12. X. 1908
Weiden . . . . .	26. X. 1908	15. III. 1910
Herzogenaurach . . . . .	1. VI. 1910	25. VII. 1911
Rothenbach b. L. . . . .	1. VII. 1910	16. III. 1911
Regensburg . . . . .	1. VIII. 1910	9. XII. 1910
Eichstätt . . . . .	1. VIII. 1910	9. IX. 1910
Lohr . . . . .	1. I. 1911	28. III. 1912
Zirndorf . . . . .	1. II. 1911	3. III. 1911
Altdorf . . . . .	1. III. 1911	6. X. 1911
Augsburg . . . . .	8. III. 1911	6. VI. 1911
Weißenburg i. B. . . . .	16. VI. 1911	30. VI. 1911
Lauf a. P. . . . .	1. IX. 1912	4. IX. 1912

München, das am 1. VI. 1913 die obligate Trichinellenschau einführte, hat in den folgenden 8 Monaten bereits 14 trichinöse Schweine entdeckt (vgl. Mahir). Von Interesse in diesem Zusammenhang ist auch, daß unter den während des Weltkrieges zur Schlachtung aus Bayern (Niederbayern) nach Sachsen gelieferten Hunden ein auffallend hoher Prozentsatz trichinöser Tiere war, wie der Bericht der Veterinärabteilung des sächsischen Gesundheitsamtes betont. All diese Um

stände scheinen doch sehr für eine allgemeine Notwendigkeit der Trichinellenbekämpfung, also für obligate Beschaupflicht zu sprechen.

Wie schon oben angedeutet, ist mit halben Maßnahmen nicht viel geholfen. Eine halbe Maßnahme ist es z. B., wenn etwa in einem Staatsgebiet nach einer älteren Verordnung nur das Fleisch der zur Verwurstung bestimmten Schweine auf Trichinellen besehen werden soll. Leider existiert keine Zusammenstellung, wieviel Gemeinden, in denen Wurstbereiter tätig sind, ein Mikroskop oder gar ein Trichinoskop besitzen. Es ist ganz ausgeschlossen, daß dieser Verordnung ernstlich nachgekommen wird. In Innsbruck wurde Mitte Januar 1926 aus Anlaß wiederholter menschlicher Trichinosefälle die Trichinellenschau für alles dort geschlachtete oder eingeführte Schweinefleisch vorgeschrieben. Unmittelbar darauf stellte die neue Schaustelle im beschlagnahmten Pökelfleisch einer Metzgerei, deren Kunden trichinös geworden waren, Trichinellen fest, und Mitte März 1926 wurde schon der zweite Fall von Trichinose eines geschlachteten eingeführten Schweins entdeckt, das von einem auswärtigen Schlachtmarkt des Inlands geliefert worden war. Völlig ungenügend ist natürlich auch die Bestimmung, daß vom Ausland im Postverkehr eingeführtes Schweinefleisch, Schinken, Salzfleisch usw. wenigstens stichprobenweise auf Trichinellen untersucht werden müsse, d. h., daß aus einer Menge von Sendungen jeweils die eine oder andere der Trichinellenschau zu unterwerfen sei. Das ist eine durchaus halbe Maßnahme, die nicht geeignet ist, Unglück zu verhüten, wie man das von einer umfassenden Trichinellenschau bei zentralem Schlachtzwang erwarten kann. Eine fakultative oder beschränkte Trichinellenschau ist wertlos. Es ist gut, hier auf das von Opalka zitierte Beispiel von Linden in Hannover hinzuweisen, wo ebenfalls Lauheit im Willen zur Abwehr der Trichinellen sich auf einmal schwer gerächt hat. Man führte im Anschluß an den Eindruck der Hederslebener Epidemie in Linden 1866 die Trichinellenschau ein; daraufhin kam kein Fall von Trichinose vor, so daß man bald die neue Maßnahme wieder einschlafen ließ. Da kam die schmerzlich überraschende Folge im Jahr 1874 in Gestalt einer heftigen, 400 Seelen umfassenden Trichinoseepidemie, welche in kurzer Zeit 10% der Kranken hinraffte. Von Ostertag, der diese Reminiszenz zitiert, sagt mit Recht, das sei eine sprechende Warnung für diejenigen, welche etwa gar für die Beseitigung einer schon bestehenden Trichinellenschau schwärmten.

Die Trichinellenschau bedarf geübter Untersucher. So hat sich ein Stand der Trichinellenschauer und -schauerinnen gebildet, der z. B. in Preußen eine ganz respektable Kopfzahl aufweist. Die obligate Trichinellenschau ist also auch ein soziales Werk, da sie geringe Lasten sehr erträglich verteilt und für Tausende von Menschen eine Quelle des Broterwerbs sein kann. Nach persönlicher Mitteilung von Dr. Heiss in Straubing hat es sich dort sehr bewährt, zur Trichinenschau erwerbslose und durch Krieg und Nachkriegselend mittellos gewordene Mittelstandsfrauen heranzubilden. Im Deutschen Reich besteht eine gleichmäßige Regelung des Verfahrens bei der Trichinellenschau, welche auf „Prüfungsvorschriften für die Trichinellenschauer“ und einer „Anweisung für die Untersuchung des Fleisches auf Trichinellen und Finnen“ beruht. Als Lehr- und Nachschlagbücher für die Ausbildung und Unterrichtung von Trichinellenschauern können die einschlägigen Bücher von John e („Der Trichinenschauer“) und Böhm („Grundzüge der Trichinenschau“) gelten.

Hier ist noch des Verfahrens mit dem Fleisch trichinöser Tiere zu gedenken. Im Deutschen Reich sind dafür Richtlinien in den Bundesratsbestimmungen A zum Fleischbeschaugesetz gegeben. Danach ist das Schweinefleisch trichinöser Tiere untauglich zum Genuß, wenn sinnfällige Veränderungen des Muskelfleisches bestehen; bestehen diese nicht, ist das Fleisch unabhängig vom Grad der Trichinellendurchsetzung bedingt tauglich; d. h. es kann durch 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>stündiges Kochen und Dämpfen, in Stücken von höchstens 10 cm Dicke, das Fett kann durch Ausschmelzen (Verflüssigung im offenen Kessel oder Erwärmung auf 100° C im geschlossenen Dampfapparat) tauglich gemacht werden. Das Kochen und Dämpfen dürfe man nur dann als genügend ansehen, wenn das Fleisch auch in den innersten Schnitten grauweiß verfärbt sei, und wenn der von frischen Schnitten abfließende Saft eine rötliche Farbe nicht mehr besitze. Trichinöse Hunde gelten stets als ganz untauglich. Untauglich trichinöses Fleisch darf nicht vergraben werden; es müsse unter Anwendung höherer Hitzegrade oder Zerstörung auf chemischem Wege bis zur Auflösung der Weichteile unschädlich beseitigt werden (v. Ostertag).

Nach einem Gutachten von Pressler wäre vielleicht für Tauglichmachung bedingt tauglichen, bzw. schwach trichinösen Schweinefleisches eine vierwöchige Pökellung in Würfeln von höchstens 10 cm Seitenlänge empfehlenswerter als die Kochung oder Dämpfung. Als Pökellake käme die in den Bundesratsbestimmungen A zum Fleischbeschaugesetz § 39 Ziff. 4 vorgeschriebene Pökellake in Verwendung.

Hier sei noch daran erinnert, daß in Nordamerikas vereinigten Staaten keine allgemeine, obligate Trichinellenschau besteht; man bedient sich nach Ransom hoher Kältegrade (5° F) 20 Tage hindurch, um jenes Fleisch von Schweinen trichinoseungefährlich zu machen, das ohne vorherige Kochung genossen werden soll. Dagegen ist dem amerikanischen Kühlfleisch oder Gefrierfleisch die Trichinosegefährlichkeit nicht genommen. Denn wie weiter oben schon ausgeführt, reichen die Kühltemperaturen, welche für jenes Fleisch üblich sind (12 bis 15° F) nicht aus, um Trichinellen abzutöten.

Dieser Umstand erklärt auch die zahlreichen Fälle von kleinen Trichinoseepidemien, welche aus Amerika immer wieder gemeldet werden und welche, wie z. B. die Fälle von Bettison, nicht selten auf den Genuß nur halb durchgebratenen oder durchgekochten Schweinefleisches zurückgehen.

Die Trichinellenabwehr erstreckt sich heute dort, wo Hunde gewerbsmäßig geschlachtet werden, zumeist auch auf diese Tiere, nachdem uns Tempel in Chemnitz u. a. mit der häufigen Trichinose der Hunde bekanntgemacht hat. In dieser Hinsicht dürfte aber noch vieles im argen liegen; denn Hunde und Katzen werden mehr als man leicht übersehen kann, heimlich geschlachtet und verspeist; allerdings mag hier nur selten — und dann aus abergläubischen und volksmedizinischen Gründen — ein rohes Verzehren in Frage kommen. Liegnitz hat eine eigene Polizeiverordnung über die Notwendigkeit, Hunde der Trichinellenschau unterwerfen zu lassen.

Die Trichinellenabwehr muß sich natürlich gegen alle Tiere wenden, welche der Trichinellenverbreitung dienen können. Wie man trichinösen Schweinen zu Leibe geht, bzw. wie man den Weg zu trichinoseverdächtigen Ställen findet und geht, ist oben bereits erwähnt. Wildschweine, Füchse und Hunde werden heute

— soweit sie dem Genuß dienen sollen — in Preußen und Sachsen der amtlichen Schau mehr oder weniger regelmäßig unterworfen.

Am machtlosesten scheint der Mensch gegen die Ratte zu sein. Sowie man aber diesen Punkt überdenkt, gerät man vom Kapitel der Trichinellenabwehr in das Gebiet allgemeiner Wohnungs- und Siedlungshygiene. Die Verrattung ist ja wohl hauptsächlich ein Symptom ungenügender Reinhaltung der Siedlung, ungenügender Versorgung der Abfallstoffe, unsachgemäßer Bauweise und sorgloser Verwahrung von Nahrungs- und Futtermitteln. Gerade die Bekundungen der dänischen Forscher von Hoyberg bis Jensen, welche über die auf Müllplätzen hausenden Schweine und ihre enorme Anfälligkeit gegenüber der Trichinose übereinstimmend berichtet haben, sprechen eine sehr deutliche Sprache. Das Trichinellen- und Trichinoseproblem erstreckt sich bis zu der Müllversorgung, bis zu den Müllplätzen der Städte und Dörfer. So erscheint es heute als eine wenig bedeutungsvolle Sache, sich darüber herumzustreiten, ob die trichinösen Ratten und Hunde an Orten von Trichinoseepidemien als primäre oder sekundäre Trichinellenträger in Frage kommen. Es liegt eine tiefere Bedeutung in der Erkenntnis, daß diese Tiere überhaupt gerne als Trichinellenträger entlarvt werden und daß sie an Trichinoseorten nicht zu fehlen pflegen, wenn auch durch Schweinefleisch die Infektion zum Menschen vermittelt wurde.

Die Feststellungen der starken Trichinellenverseuchung von Müllschweinen, von Ratten und streunenden Hunden lehren in ihrer Gesamtheit, daß Nachlässigkeit des Menschen, daß unbedenkliche Verstreuung der Wirtschaftsabfälle und fäulnisfähiger Stoffe, daß im besonderen Fall die widersinnige Verwendung der Teile verendeter Schweine und Hunde zur Tierfütterung oder die Einscharrung gefallener Tiere oder ihre achtlose Verwilderung auf Wegen und Stegen, in Bächen und an Flußrändern eine verhängnisvolle Rolle zu spielen vermögen. Sie lehren im weitesten Sinne, daß Unordnung und Unsauberkeit, Nachlässigkeit und träges Festhalten an übernommenen, nun als ungehörig erkannten Gebräuchen in der Lebensführung die Wege für gefährliche Krankheiten, wie die Trichinose, ebnen.

Im speziellen Fall sollen nicht nur die geschlachteten trichinösen Schweine erkannt und beseitigt oder unschädlich gemacht werden; um sich weiterhin zu schützen, müßte mit emsigem Bemühen für eine nie ermüdende Sauberhaltung der Siedlung gesorgt werden; das bezieht sich auf den Boden und die Kanäle der Siedlung, bezieht sich ferner auf ihre Bachbette und Flußufer, deren Verwendung als Müllablageplätze durchaus nicht der hygienischen Einsicht entspricht. Die Siedlung muß auch aus Gründen der Trichinellenabwehr weit und breit bewahrt bleiben vor Verstreuung fäulnisfähiger Stoffe und ungesicherter Wirtschaftsabfälle, damit aber zugleich vor streunenden und diebischen Allesfressern. Abdeckereien seien Abdeckereien, nichts weiter! Vor allem aber verdienten auch die sog. Notschlachtungen kranker Tiere volles Mißtrauen der Hygiene! Abfallmaterial von solchen Schlachtungen ist nicht unbeschaut als „Krafftutter“ für Schweinemast und Hundezucht anzuwenden!

Die sachgemäße Abwehr der Ratten ist ein ungemein verwickeltes Hauptstück der Schädlingsbekämpfung. Darüber muß in einem eigenen Referat Grundlegendes erst beigebracht werden. Es gelingt sicher nicht, nur mit diesem oder jenem, auf beschränktem Ort angewendeten Mittelchen die Ratten zu dezimieren. Wie sie mit Schiffen von Kontinent zu Kontinent kamen und kommen, so werden

sie heute — nachdem die Kriegsverhältnisse ihnen gewaltig Vorschub geleistet — teilweise in den Güterwagen der Eisenbahnen nach allen Richtungen verpflanzt. Mag sein, daß sie auch in schlecht geordneten unsauberen Bahnhöfen und ihren Lagerhallen Unterschlupf- und Nahrungsgelegenheit finden. Schon dieser Gesichtspunkt, den mich eine praktische, stadthygienische Tätigkeit gewinnen ließ, zeigt, wie breit die Front sein muß, soll mit Erfolg gegen die heute allgemein gewordene Rattenplage angekämpft werden; freilich wäre auch das eine ernste, notwendige Aufgabe, ja eine Aufgabe, die sich sogar für eine internationale Regelung eignete, wenn man neben der großen sonstigen Rolle dieser Muriden als Träger gefährlicher Seuchen den immensen Schaden bedenkt, den sie allerorten dem Wirtschaftsleben verursachen. Aber auch für eine internationale Rattenabwehr wäre es ein Riesenproblem, dieser schädlichen Tiere wirklich Herr zu werden.

Zenker hat sich über die Aussichten der schon vor 60 Jahren verlangten Rattenbekämpfungsaktion als Mittel gegen die Trichinose humorvoll, aber wenig vertrauend geäußert. Er sagte damals: „Solange die Ratten im Kampf ums Dasein noch solche Kraft zeigen wie heute, ist diese Aussicht doch gar zu aussichtslos!“ Zenker behielt hier durchaus recht. Denn heute verspürt man an allen Orten des In- und Auslandes, auch in den größten Städten, die Ratten als all-unangenehmste Mitesser und Störenfriede. Hier erwächst der Bekämpfungswille aus ganz anderen Gründen wie nur aus Trichinoseüberlegungen; so läuft auch dieses spezielle Bestreben wiederum auf ein Gesetz der allgemeinen Hygiene hinaus: Nur unter der Herrschaft der bewußten und stets pünktlich hergestellten Ordnung sowie der sauberen Aufräumung zu jeder Frist, wo immer Menschen hausen, läßt sich ein merkbares sanitäres Ziel erreichen, werden auch Maßnahmen der Rattenbekämpfung Erfolg haben. Nur bei strenger, unentwegter Zielstrebigkeit läßt sich mehr und mehr jene Reinlichkeit in allen Lebenslagen erringen, welche für die Lehre von der Gesunderhaltung aller eine selbstverständliche Forderung ist.

Da diese Lehre von der Hygiene aber leider für den breiten Rahmen der Völker — namentlich in den Zeiten kargender Armseligkeit — nie ganz restlos erfüllbar sein wird, werden wir auch weiterhin mit Ratten, Katzen, Hunden und Schweinen als mit Wirten und Arterhaltern der *Trichinella spiralis* ernstlich rechnen müssen; dieser Schluß mahnt jeden einzelnen, den Genuß rohen oder ungenügend erhitzten Fleisches von Schwein, Hund, Katze, Fuchs usw., soweit sie nicht auf parasitische Würmer sachgemäß untersucht sind, jederzeit und überall als gesundheitsgefährlich zu bedenken. —

Soll zum Schluß all das über Trichinellenabwehr Gesagte noch einmal kurz zusammengefaßt werden, dann lassen sich folgende Gesichtspunkte anführen: Der einzelne Mensch, die Familie, wird sich jederzeit durch Meidung von Gerichten, welche ungekochtes oder ungebratenes Schweinefleisch enthalten, vor der Trichinelleninfektion sicher schützen können. Gemeinde, Landesbehörde und Staat sorgen mit Aussicht auf großen praktischen Erfolg durch Einführung des Schauzwanges geschlachteter Schweine, Hunde und Katzen, sowie eingeführter Schweineschlachtwaren (Schinken, Barentatzen, Speckseiten) für die Trichinellenabwehr. Zugleich ergibt sich dabei manche Handhabe, unsachgemäßen Fütterungsmaßnahmen, unhygienischen Stall- und Pflegeverhältnissen in

Schweinemästereien sowie unsauberen Fleischquellen nachzugehen und sie abzustellen. Die sachgemäße Trichinellenabwehr rollt aber auch das Problem der hygienischen Überwachung von Handel und Verkehr auf, natürlich zunächst der Überwachung des Handels und Verkehrs mit Schlachtfleisch, weiterhin aber auch die Überwachung der Verkehrsgelegenheiten selbst, und zwar auf den kleinen wie den großen Strecken, da die Verkehrsgelegenheiten bei der Vermittlung und Erhaltung der Rattenplage eine Rolle spielen. Alle die Lebensweise der Ratten, der streunenden Hunde und Katzen begünstigenden Umstände begünstigen auch die Arterhaltung der Trichinellen; deshalb läuft das Problem der Trichinellenabwehr in dem Problem der Siedlungshygiene aus; es gipfelt in der Forderung einer peinlichen und pünktlichen, sachgemäßen Versorgung der Wirtschaftsabfälle und fäulnisfähigen Ausscheidungen des menschlichen und tierischen Lebens.

#### Literatur.

- Albert: An epidemic (14 cases) of trichinosis, etc. *Americ. journ. of the med. sciences* Bd. 140, S. 167. 1910.
- (Altona:) Auslandsfleischwaren und Trichinose. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 10, S. 39. 1910.
- Askanazy: Zur Lehre von der Trichinose. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 141, S. 42.
- Bartels: Die Trichinenkrankheit der Schweine und ihre Bekämpfung durch Vernichtung der Ratten mittels Ratin. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1908, Nr. 30, S. 429.
- Belfield and Atwood: Trichin. in North-America. *Microsc. journ. New York* Bd. 4, S. 7—10. 1879.
- Bergman: Das Trichinoskop. *Ztschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 13, S. 111.
- Berichte über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen, herausgegeben von der 2. Abteilung des Landes-Sanitätsamtes. Jg. 46—68. 1901—1923.
- Berkhan: Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung des Schweinefleisches. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 35, S. 1. 1866.
- Bernstein: A case of trichinosis with autopsy. *Med. record New York* Bd. 83, S. 1169. 1913.
- Betscher: Beiträge zur Trichinenkunde. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 20, S. 18. 1909.
- Bettison, William L.: Report of 4 cases of trichinosis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 86, S. 609. 1926.
- Billings: Trichinosis. A lecture. *Americ. veter. rev.* Bd. 5 u. 6. 1881—1883.
- Bittner, Alphons: Hämatologische Untersuchungen an Kaninchen bei experimenteller Trichinosis, nebst einem Beitrag zur Frage der Milzextirpation. *Folia haematol.* Bd. 15, 1. Teil, H. 2. 1913.
- Blank: Über Trichinose. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 132, S. 179. 1920.
- Blasius: Die Trichinoseepidemie in Braunschweig im Oktober 1882. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1882, Nr. 4, S. 665.
- Bloch, L.: Trichinosis Report of a case with the trichinae larvae in the spinal fluid. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 65, S. 2140. 1915.
- Bloch and Hassin: Trichinosis complicated by encephalitis. *Med. Rec.* Bd. 91, S. 537. 1917.
- Böhm, J. (1): Hochgradige Trichinose eines Schweines. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* 1904, S. 271.
- (2): Zur Morphologie und Biologie der Trichinen. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* 1908, S. 319.
- (3): Beiträge zur Trichinenkunde. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* 1909, S. 356.
- (4): Fütterungsversuche mit amerikanischem, trichinösem Schweinefleisch. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 10, S. 41. 1900.
- (5): Die Trichinenepidemie Rothenburg ob d. Tauber. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 18, S. 341. 1908.
- (6): Eine neue Trichinenendemie in Bayern. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 19, H. 9. 1909.



- Böhm, J. (7): Die Trichinenschau. Münch. Neuest. Nachr. Generalanzeiger v. 12. V. 1909.
- (8): Sind Ratten und Mäuse Arterhalter der Trichinen? Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 20, S. 243. 1910.
- (9): Die Schädlichkeit der Ratten. Südd. landwirtschaftl. Tierzucht 1911, Nr. 10.
- (10): Eine neue Trichinoseerkrankung in Bayern. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 22, H. 9. 1912.
- (11): Zum Vorkommen der Trichinen beim Eisbären. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. I. II. 1913.
- (12): Trichinenfunde und Ratten. Münch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 66, S. 146. 1915.
- (13): Hochgradige Trichinose des Schweins. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 22, S. 328. 1912.
- (14): Weiterer Beitrag zur Trichinenkunde. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1909, S. 80.
- (15): Hochgradige Trichinose eines Schweines. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1904, S. 271.
- (16): Zur Geschichte der Trichinosis. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 20, S. 277. 1909.
- (17): Trichinose in Holland. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. I. X. 1913.
- (18): 10 Jahre Agitation zugunsten der allgemeinen Trichinenschau in Bayern. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 24, H. 19. 1914.
- (19): Wert der Trichinellenschau. Münch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 54, Nr. 19. 1910.
- (20): Grundzüge der Trichinenschau. Stuttgart: Ferdinand Enke 1909.
- (21): Die Trichineninvasion bei Tieren und die Trichinosis hominis. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1910, H. 5.
- (22): Die Trichinenschau an Schlachthöfen. Dtsch. Schlacht- u. Viehhofztg. 1911, Nr. 26.
- (23): Zur Trichinenschaufrage in Bayern (Reissmann-Methode). Münch. tierärztl. Wochenschrift Bd. 55, Nr. 40. 1911.
- (24): Die Zuverlässigkeit der Reissmannschen Methode. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 21, S. 406. 1911.
- (25): (Trichinoskopbetrieb.) Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 24, S. 509. 1914.
- (26): Wieviel kostet einer Stadt die Trichinellenschau? Monatsschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1908, S. 239.
- (27): Trichinoskop. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 20, H. 5. 1910.
- (28): Interessante Trichinellenbefunde. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 19, S. 16. 1908.
- (29): Trichinoseepidemie in Markterlbach. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 20, S. 33. 1909.
- (30): Eine neue Trichinoseerkrankung in Bayern. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 22, H. 7. 1912.
- (31): Zum Vorkommen der Trichinen bei Ratten und Eisbär. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 20, S. 10. 1909.
- (32): Die veterinärpolizeiliche Bekämpfung der Trichinose. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 21, S. 10. 1911.
- Bouley und Gibier (zit. nach v. Ostertag).
- Braun: Naturgeschichte der tierischen Parasiten des Menschen. 6. Aufl. 1925. (1. Teil des Werkes von Braun und Seifert: Die tierischen Parasiten des Menschen.)
- (Braunschweig:) Zur Kosten der Trichinellenschau in Braunschweig. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 21, S. 232. 1911.
- Burrows, D.: A case of trichinosis of Sierra Leone. Journ. of trop. med. and hyg. Bd. 13, Nr. 7. 1910.
- Busse: Vorkommen und Vorbeugung der Trichinen im Regierungsbezirk Posen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 52, S. 368. 1909.
- Caesar, Julius: Über die Verteilung der Trichinose in Deutschland. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Bd. 15, S. 353. 1922.
- Chatin: (Trichinellen im amerikanischen Pökelfleisch.) Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 92, S. 463. 1881.
- (2): La trichine et la trichinose. Paris 1883.
- Christeller: Diskussion zu Eisenhardts Vortrag über Trichinose. Verein f. wissenschaftl. Heilkunde in Königsberg i. Pr. 25. III. 1918. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 31.

- Ciurea: Trichinose bei der Katze. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 21, S. 171. 1911.
- Cohnheim (1): Tödliche Trichinose mit parenchymatöser Degeneration von Leber, Herz und Nieren. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 33, S. 447. 1865.
- (2): Zur pathologischen Anatomie der Trichinenkrankheit. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 36, S. 161. 1866.
- Colin, G.: De l'influence de la chaleur sur la vitalité des trichines. Bull. et mém. de la soc. méd. vétér. 1866.
- Colberg: Zur Trichinosekrankheit. Dtsch. Klinik 1864.
- Cross: Arch. of internal med. 15. IX. 1910.
- Da Costa, Chalmers and Rae Shepard Dorsett: Report of a case sporadic trichinosis. Americ. Journ. of the med. science N. S. Bd. 122, S. 725. 1901.
- Cummins and Carson: Trichinosis, a study of 15 cases. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 67, S. 806. 1916.
- A case of trichinosis with Embryo in the spinal, fluid. Ibid. Bd. 66, S. 1856. 1916.
- Cunnersdorf: (Trichinose des Dachses.) Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 7, S. 205.
- Curschmann: Ber. d. med. Ges. zu Leipzig 8. I. 1895; Münch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 7.
- Dammann [zit. bei Böhm (2)].
- Decastello: Vorkommen von Trichinenerkrankungen in Wien. Sonderbeilage der Wiener klin. Wochenschrift XXXIX, Heft 23, S. 7. 1926.
- Dedulin: Trichinoseepidemie in Charkow. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1908, S. 139.
- (2): Eine bösartige Trichinenepidemie in Tula. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 22, S. 315. 1912.
- Dobson: A case of trichinosis. Med. record Bd. 76, Nr. 15. 1909.
- Duncker: Der Trichinenschauer. 1892.
- Dobbertin: Über das Verhalten der weißen Blutkörperchen beim Hund unter besonderer Berücksichtigung der Bandwurm- und Trichinenkrankheit. Inaug.-Diss. Leipzig 1908.
- Ebstein, Wilhelm: Einige Bemerkungen über die Komplikation der Trichinose mit Magenaffektionen, insbes. dem korrosiven Magen-Duodenalgeschwür. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 40, S. 286. 1867; Wien. med. Presse 1866, Nr. 12 u. 13.
- Edelmann: Trichinose. Med. Klinik 1919, S. 347.
- Ehrhardt: Zur Kenntnis der Muskelveränderungen bei der Trichinose des Kaninchens. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 20. 1896.
- Eisenhardt: Bericht über eine kleine Trichinoseepidemie. Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1407.
- Elliot, A.: Trichinosis. Report of a case with the trichinae larvae in the spinal fluid. Journ. of americ. med. assoc. Bd. 66, S. 504. 1916.
- Erb: Über das Vorkommen der Trichinen bei Ratten. (Zit. nach Stäubli.)
- Feuereissen: Erfahrungen mit trichinösem Fleisch. Übertragbare Trichinellen in amerikanischem Gefrierfleisch. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 30, S. 249. 1920.
- Ficinus: Magdeburger Presse 1866, Nr. 92 (bei Kratz).
- Fiebiger: Das Vorkommen der Trichinen beim Menschen in Dänemark. Hospitaltidende 1917, Nr. 42. (Ref. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 28, S. 97. 1918.)
- Fiedler (1): Eine Trichinenepidemie in Dresden. Arch. f. Heilkunde Bd. 6, S. 503. 1865.
- (2): Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 36, S. 149.
- Flemming: Über die Histogenese der fixen Zelle und der Fettzelle im Bindegewebe. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1870.
- Flury: Beiträge zur Chemie und Toxikologie der Trichinen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73, S. 165. 1913.
- Flury und Groll: Stoffwechseluntersuchungen an trichinösen Tieren. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73, S. 214. 1913.
- Fourment, L.: (Trichinellen im Pökelfleisch.) Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 94, S. 1211. 1882.
- Franke: Trichinenschau nach dem Reissmannschen Verfahren beim Hunde. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 24, S. 309. 1914.
- Franz: Trichinosis of cervical Lymph-Nodes. Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia Bd. 22, S. 51. 1919.

- Friedreich: Beobachtungen über Trichinosis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 9, S. 459.
- Frothingham, Channing: The microsc. anat. of Trich. spir. Journ. of med. research Bd. 19, S. 301. 1908.
- A contribution to the knowledge of the lesions caused by trichina spiralis in man. Journ. of med. research. Bd. 15, S. 483. 1906.
- Fuchs: Trichinoseepidemie in Erlangen. Münch. med. Wochenschr. 1922.
- (Fuchs:) Trichinose beim Fuchs. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 13, S. 227. 1903.
- Fürstenberg (1): Über die Verkalkung der Trichinenkapseln. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 32, S. 551. 1865.
- (2): Fortgesetzte Beobachtungen über Trichinose. Ann. d. Landwirtsch. in Preußen Bd. 5, S. 191. 1865.
- Gaisböck: Beobachtungen über Trichinose. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 22, Nr. 12. 1909.
- Galli-Valerio: (Ratten und Trichinose.) Extr. de la chronique agricole du Canton de Vaud. Mars 1908.
- Gamper, Eduard: In Zusammenarbeit mit dem Verfasser.
- Garth: Das Trichinoskop. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 20, S. 281. 1910.
- Garth und Bockelmann: Trichinoskop. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 19, S. 326. 1909.
- Gastel: Beiträge zur Frage der Toxinbildung bei der Trichinosis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 74, S. 254. 1914.
- Gautier: Die Trichinenkontrolle in Kopenhagen. Maanedsskrift f. Dyrlaeger Bd. 29, S. 601. (Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 28, S. 288. 1918.)
- Geisse: Zur Frage der Trichinenwanderung. Inaug.-Diss. Kiel 1894. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 55. 1896.
- (Gerberschweine:) Trichinen bei Gerberschweinen. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 13, S. 31. 1903.
- Gerlach, C.: Die Trichinen. Hannover 1866.
- Glaeser: Die Empfindlichkeit von Ratte und Maus gegen Trichineninfektion. — Zur Frage der Toxinabscheidung durch Trichinen. Arb. a. d. Reichsgesundheitsamte 1920, S. 573 bis 596.
- Graham, J. Y.: Beitr. z. Naturgesch. d. Trichina spiral. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 50, S. 219. 1897.
- Gruber, Gg. B. (1): Neue Studien über die Pathologie der Trichinose. Münch. med. Wochenschrift 1914, S. 645.
- (2): Über Trichinellen und Trichinose. Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 29, S. 1193—1198.
- (3): Zur Frage der Trichinellenwirte. Wien. med. Wochenschr. 1925, Nr. 30 u. 39.
- (4): Über die Beteiligung des Herzens und der Gefäße an der menschlichen Trichinose. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Bd. 17, H. 20—24. 1925.
- (5): Pathologisch-anatomische Verhältnisse bei der menschlichen Trichinose. Wissensch. Ärzte-Ges. in Innsbruck 30. I. 1925. Wien. klin. Wochenschr. 1925, Nr. 27.
- (6): Die Trichinellenerkrankung und ihre Abwehr. Sonderbeilage der Wiener klin. Wochenschrift XXXIX, Heft 23, S. 1. 1926.
- (7): Zur Trichinose-Bekämpfung. Deutschösterreichische tierärztliche Wochenschrift. 8. Jahrg. Nr. 11. 1. Juni 1926.
- Grüner: Trichina spiral. de Vulpes lagopus et Ursus arktos. Arch. veter. nauk. Bd. 45, S. 745. 1916 (nachzitiert!).
- Hall: A spurious parasite reported as trichinella. Science N. S. Bd. 37, S. 197. 1913.
- Harris: Trichinose in England. Lancet 1909, Nr. 4472.
- v. Hefen: 25 Jahre Trichinellenschau in Sachsen. Münch. tierärztl. Wochenschr. 1916, S. 126.
- Henneberg, O. H.: Über die Aufgaben der Vieh- und Fleischbeschau zur Verhütung von Trichinerkrankungen beim Menschen. Sonderbeilage der Wiener klin. Wochenschrift XXXIX, Heft 23, S. 15. 1926.
- Heiss: (Trichinoseerkrankungen und Wasenmeistereien.) Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1915, S. 109.
- Heissen: Eine Trichinoseepidemie in Karlsruhe und Weingarten. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 28, S. 949.

- Hegler (zit. nach Stäubli).
- Hejj: (Trichinose in Ungarn.) *Allatorvosi Lapok* 1924, Nr. 1—2. (Dtsch.-österreich. tierärztl. Wochenschr. 1924, S. 60.)
- Heller: *Invasionskrankheiten*. v. Ziemssens Handbuch d. spez. Pathol. u. Therapie Bd. 3, S. 348. 1874.
- Herbst: Über die Natur und Verbreitungsweise der *Trichina spiralis*. *Nachr. v. d. Georg-August-Univ. zu Göttingen* 1851, Nr. 19; *Nachr. v. d. Georg-August-Univ. zu Göttingen u. d. Kgl. Ges. d. Wiss. zu Göttingen* 1852, Nr. 12, S. 183.
- Herrick, W. W.: Review of recent studies in trichiniasis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 65, S. 1871. 1915.
- Herrick and Janeway: *Arch. of internal med.* 1909.
- Hertwig, Richard: Die Entwicklung der Trichinen. *Münch. med. Wochenschr.* 1895, Nr. 21.
- Hientzsch: (Untersuchungen über die Trichinose des amerikanischen Schweinefleisches.) *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 31, S. 90. 1921.
- Hirsch: A family epidemic of acute trichiniasis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 54, Nr. 2. 1910.
- His: Beobachtungen über Trichinose. *Med. Klinik* 1917, Nr. 50, S. 1307.
- Hjortlund: Häufigkeit der Trichine bei Hund und Katze. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 23, S. 350. 1913.
- Howard: The relation of the eosinoph. cells etc. *Journ. of med. research* Bd. 17, Nr. 3. 1907.
- Hoyberg (1): Beiträge zur Biologie der Trichinen. *Zeitschr. f. Tiermed.* Bd. 11, S. 209. 1907.
- (2): Bidrag til trichinosem. Forekomst i Danmark. *Kobenhavn Ugeskrift f. laeger* Bd. 74, S. 1077. 1912.
- (3): Trichinen bei Menschen und Tieren in Dänemark. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 22, S. 396. 1912.
- Huebner (1): Beobachtungen von Trichinose. *Klin. Jahrb.* S. 567.
- (2): Über Eosinophilie bei Trichinose. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 104. 1911.
- Janssen: (Trichinellen im Pökelfleisch.) *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* 1893, Nr. 33.
- Ifland: Über die bisherigen Beobachtungen des Abtötens der Trichinen. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* 15. IX. 1924.
- Janeway: Brief an Stäubli; zit. bei Huebner. Vgl. Herrick and Janeway. *Arch. of internal med.* 1909.
- Jensen: Über das Vorkommen von Trichinen bei Hunden und Katzen in Kopenhagen. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 30, S. 120. 1920.
- Jessnitzer vgl. Kratz.
- Johne: Beiträge zur Kenntnis der Trichinosis und der Aktinomykosis beim Schwein. *Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Pathol.* Bd. 10, S. 284. 1884.
- Johne, A.: *Der Trichinenschauer*. Berlin 1904.
- De Jong: Einige Trichinosefragen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 59, S. 417. 1911.
- Junak (1): Über die Invasionsfähigkeit der Trichinellen im zubereiteten amerikanischen Schweinefleisch. *Dtsch. Schlacht- u. Viehhofztg.* Bd. 20, S. 318. 1920.
- (2): Die Ergebnisse der Trichinenschau im Schlachthof in Berlin 1883—1923. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 34, S. 153. 1924.
- (3): Wie viele Trichinen vermögen ein Schwein trichinös zu machen? *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 24, S. 73. 1913.
- Kahn: Thymol treatment of trichinosis. *New York med. journ.* Bd. 105, S. 1137. 1916.
- Kallmann: Trichinen beim Bären. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 28, S. 287. 1918.
- Keilty, Rob. A.: Experimental studies of *trichina spiralis*. *Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia* Bd. 16, S. 15. 1914.
- Knoll: Ein Fall von Trichinosis usw. *Prager Vierteljahresschr. d. prakt. Heilkunde* Jg. 23, Bd. 3, S. 144. 1866.
- Knorr, Hans: Beitr. zur Kenntnis der Trichinenkrankheit des Menschen. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 108, S. 137. 1912; *Inaug.-Diss.* München 1912.
- Köhler: Das Zeissche Trichinoskop. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 13, S. 107.
- Kratz: Die Trichinenepidemie zu Hedersleben. Leipzig 1866.

- Küchenmeister und Zürn: Die Parasiten des Menschen. 2. Aufl. S. 284.
- Kühn (1): Untersuchungen über die Trichinenkrankheit der Schweine. Mitt. d. landwirtschaftl. Institutes 1865, S. 43.
- (2): Mitteilungen des landwirtschaftlichen Inst. d. Univ. Halle 1865, S. 27 u. 38.
- Kuppelmayr: Untersuchungen über die Lebensfähigkeit der Muskeltrichinellen im gepökelten Fleisch. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 34, S. 11. 1924.
- Lamb, Alb. R.: Concerning the presence of the embryos of trichinella spir. in the blood of patients suffer. from trichinosis. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 142, S. 395. 1911.
- Langerhans: Über regressive Veränderung der Trichinen und ihrer Kapseln. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Pathol. Bd. 130.
- Lebert: Lettres sur la maladie provoquée par les trichines. Gaz. méd. de Paris 1866, Nr. 17, S. 297.
- Leen: Trichinosis. Boston med. a. surg. journ. Bd. 168, S. 601. 1903.
- Leidy, Jos.: Ann. a. mag. of nat.-hist. 1847, S. 358.
- Leisering: Berichte über das Veterinärwesen in Sachsen 1865, S. 97.
- Leistikow: Ist das Fleisch zum Genuß für Menschen geschlachteter Hunde der Trichinenschau zu unterwerfen? Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1897, H. 5, S. 85.
- Leuckart, R.: Die menschlichen Parasiten. Leipzig u. Heidelberg 1863 u. 1876.
- (2): Untersuchungen über *Trichina spiralis*. Leipzig u. Heidelberg 1860.
- (3): (Trichinellen bei der Maus.) Arch. f. Naturgesch. Bd. 2, S. 188. 1857.
- (4): Untersuchungen über *Trichina spiralis*. 2. Aufl. 1886. Die menschlichen Parasiten. Bd. 2, S. 604.
- Leyer: Die Einwirkung des Pökel- und Gefrierfahrens auf die Lebensfähigkeit der Muskeltrichinellen. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1922, S. 314.
- (Liegnitz:) Hundetrichinose; Polizeivorschrift. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 34, S. 304. 1924.
- Lintz, William: Researches in trichinosis. Med. record New York Bd. 90, S. 987. 1916.
- Trichinosis and Cerebrospinal Fluid. Journ. of americ. med. assoc. Bd. 62, S. 1856. 1914.
- Lipowski: Über Trichinose. Med. Klinik 1915, S. 943.
- Lohse: Über leichtere Fälle von Trichinose. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 24, S. 672.
- Lübke: Über das Vorkommen von Trichinen beim Dachs. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 13, S. 116. 1903.
- Maase und Zondek: Bemerkenswerte Befunde bei Trichinose. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 30, S. 968.
- Mahir, Oskar: Die Ergebnisse der Trichinenschau in München. Münch. tierärztl. Wochenschrift Bd. 65, Nr. 14. 1914.
- (2): Die Abdeckereien in ihren Beziehungen zur Trichinose. Münch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 65, Nr. 16. 1914.
- Mathes (1): Russische Trichinose. Handb. d. ärztl. Erfahrungen aus dem Weltkrieg 1814/18. Bd. 3; Innere Med. 1921. S. 335.
- (2): Trichinose. Lehrb. d. inneren Medizin von Mering u. Krehl.
- Maurer: Eine Trichinosisgruppe aus Bayern. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 8, S. 368. 1871.
- McGinns: *Trichinella spiralis* of diaphragma. Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia Bd. 26, S. 52. 1924.
- McNerthney, J. B., and McNerthney, W. B.: Trichinosis. Immediate result following intravenous injection of Neosalvarsan. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 19, S. 255. 1916.
- Mellersh and Fussel: Trichinosis. Report of a case. New York med. journ. Bd. 85, S. 441.
- Menzel: (Trichinellenschaustatistik für Königshütte.) Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1908, S. 3.
- Mercur and Barach: A case of trichinosis with recovery of paras. from the blood. Arch. of internal med. 1910, S. 530.
- Merkel: (Lebensdauer der Trichinellen.) Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 20, S. 244. 1909.
- v. Merkel: Trichinose. Penzoldt-Stintzings Handb. d. gesamten Therapie.
- Metschnikoff: L'immunité dans les maladies infectieuses. 1901. S. 4.

- Meyer, J.: Trichinosis, Journ. of americ. med. assoc. Bd. 70, S. 588. 1918.
- Mikoletzky: Persönliche Mitteilung an den Verf.
- Mosler und Peiper: Tierische Parasiten. Nothnagels Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie Bd. 6. 1894.
- Munk: Die Behandlung der akuten Infektionskrankheiten (Trichinose). Med. Klinik 1917, Nr. 15, S. 128.
- Nadporoschsky: Zur Frage der Veränderung des Blutes und der blutbildenden Organe bei Vergiftung mit Trichinen. Inaug.-Diss. Petersburg 1898. (Ref. Lubarsch - Osters-tag Bd. 5. 1898.)
- Neverman: Gutachten des Landesveterinärarnantes über die Einführung des Trichinoskopes und des Reissmannschen Trichinellenschauverfahrens. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 24, S. 211. 1914.
- Nevinny, Die Myositis bei Trichinose. Erscheint demnächst (1927) in Virchows Archiv f. path. Anat. u. Physiologie.
- Nonne und Höpfner: Klinisch-anatomische Beiträge zur Pathologie der Trichinenkrankheit. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 15, S. 455. 1889.
- Nystedt: Trichinellenfunde in Schweden. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 18, S. 239. 1908.
- Opalka (1): Beitrag zum Vorkommen der Trichinen beim Menschen mit Rücksicht auf die Prophylaxe. Inaug.-Diss. Gießen 1904.
- (2): Ist die Trichinellenschau in den westlichen Provinzen Preußens notwendig? Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 18, S. 372. 1908.
- Opie: An experimental study of the relation of cells with eosinophile granul. Americ. Journ. of the med. science Bd. 127. 1904.
- Ossipow: Über histologische Veränderungen in Spätstadien der Muskeltrichinose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 33. 1903.
- v. Ostertag (1): Vermögen Darmtrichinen und wandernde Trichinen auf einen neuen Wirt überzugehen. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 3, S. 45. 1892; Bd. 3, H. 3. 1893; Bd. 16, S. 296. 1906.
- (2): Fleischschau. 2 Bände. 2. Aufl. Stuttgart 1923.
- (3): Positiv ausgefallener Übertragungsversuch mit amerikanischem, trichinösem Schweinefleisch. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 31, S. 90. 1921.
- Owen, R.: Description of a microsc. entozoon infect. the muscles of the human body. Transact. zool. soc. London Bd. 1, S. 315. 1835.
- Packard: Trichinosis in the United states with the report of a case. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 29, S. 59. 1897.
- (2): Trichinella spiral. in human blood. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 54, Nr. 16. 1910.
- Pagenstecher: Die Trichinen. Wiesbaden 1865.
- Parker: (Subconjunctivale Blutungen.) New York med. record Bd. 5. 1907.
- Paun: Contributini la studiu Trichinel. si al trichinosei in Romania 1910. (Zit. nach Ciurea.)
- Pirl: Das Vorkommen von Trichinen im Hundefleisch. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 10, S. 5. 1899.
- (Pökelfleisch als Quelle für Trichinose:) Nordd. Allg. Ztg. 1885, Nr. 65; 1886, Nr. 22; Epoca 1893, Nr. 10 989; Cincinnater Volksbl. 24. XII. 1885; New Yorker Staatsztg. 1. I. 1886. — Le Mouvement hygienique 1887, S. 367; New Yorker Staatsztg. 4. II. 1887; Tägl. Rundschau 1891, Nr. 130. (Zit. nach John e.)
- Pratt: Trichinosis, simulating frontal sinusitis. Journ. of trop. med. hyg. Bd. 18, S. 262.
- Pressler: Folgerungen aus den negativen Fütterungsversuchen mit trichinellenhaltigem amerikanischen Schweinefleisch. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 36, S. 145. 1926.
- Preußische Ministerialverordnung über Trichinellenschau bei Wildschweinen. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 23, S. 447. 1913.
- Proskauer (zit. bei Strauss): Über Trichinose. Berlin. klin. Wochenschr. 1921, S. 121.
- Prym: Über Trichinose beim Menschen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 34, S. 89. 1923.
- Putter: Beobachtung über Trichinose. Münch. med. Wochenschr. 1915.

- Raebiger (1): Untersuchungen über die Trichinenkrankheit und Versuche zur Bekämpfung derselben. Verhandl. d. Ges. dtsh. Naturforsch. u. Ärzte, Königsberg, Bd. 82, S. 543.
- (2): Werden Ratten von Schweinen gefressen? Dtsch. landwirtschaftl. Presse 1911, Nr. 38, S. 443.
- (3): Beiträge zur Infektion der Schweine mit Trichinellen usw. Zeitschr. f. Tierheilk. Bd. 14, S. 279. 1910.
- (4): Untersuchungen über die Trichinenkrankheit und Versuche zur Bekämpfung derselben. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 9, S. 120. 1911.
- Radomno: (Trichinoseepidemie in Radomno 1912.) Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 22, S. 66 u. 262. 1912.
- Railliet (1): (Bezeichnung „Trichinella spiralis“ statt „Trichina spiralis“.) Rec. de méd. vétér. 15. III. 1896.
- (2): Der Widerstand der Trichinen gegen Kälte. (Zit. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 29, S. 270. 1919.
- Ransom, B. H. (1): (Wirkung der Kälte auf die Trichinellen.) Sciences Bd. 39, Nr. 996, S. 181. 1914.
- (2): Effects of refrigeration upon larvae of *Trichinella spiralis*. Journ. of the agric. research Bd. 5, S. 819. 1916.
- (3): Zur Frage des Vorkommens lebender Trichinellen in gefrorenem amerikanischen Schweinefleisch und der Anwendung der Kälte als Mittel zur Verhütung der Trichinengefahr. (Briefliche Mitteilung an v. Ostertag; Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 31, S. 46. 1921.)
- Raschke: Übertragungsversuche mit in amerikanischen Fleischwaren enthaltenen Trichinellen. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1921, S. 75.
- Reissmann: Kann die Trichinellenschau ohne sanitären Nachteil beschränkt und verbilligt werden. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 19, S. 1. 1908.
- Reuter: Bemerkenswerte Befunde bei Trichinose. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1918, S. 145.
- Rievel: (Trichinellen im Pökelfleisch.) Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1893, Nr. 17.
- Rissling: Beiträge zur Infektion der Schweine mit Trichinellen, insbes. zur Infektiosität des Kotes trichinöser Tiere. Zeitschr. f. Tierheilk. Bd. 14, S. 279. 1910.
- Romanowitsch: Recherches sur la trichinose. Ann. de l'Inst. Pasteur Bd. 26, S. 351. 1912.
- Rupprecht (1): Die Trichinenkrankheit usw. Hettstadt: Jul. Hüttig 1864.
- (2): Die Trichinenkrankheit im Spiegel der Hettstädter Endemie betrachtet. Hettstadt 1864.
- Salzer: Study of an epidemic of 14 cases of trichinosis. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 67, S. 579. 1916.
- Saxl: Trichinose. Med. Klinik 1919, S. 347.
- Schade: Bedeutung der Ratten als Trichinenüberträger auf das Schwein. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 20, S. 46. 1909.
- Schlegel: Trichinose bei einem Eisbären. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 47, S. 397. 1922.
- Schleip: Die Homberger Trichinoseepidemie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 80, H. 1. 1904.
- Schmidt, P. J., A. Ponomares et F. Savellier: Sur la biologie de la trichine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 78, S. 306. 1915.
- Schmidt-Rimpler: Die Erkrankungen des Auges im Zusammenhang mit anderen Krankheiten. Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie Bd. 21.
- Schönborn: Zur Diagnostik und Therapie der Trichinose. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 11.
- Schülle: (Trichinoskop.) Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 16, S. 225. 1906.
- (Schweden: Vorkommen von Trichinose in Schweden. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 21, S. 406. 1911.
- Seifert, Otto: Die tierischen Parasiten des Menschen. 2. Teil, S. 317ff. 2. Aufl. 1920.
- Seymour, Malcolm: Trichinosis in Italians. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 56, S. 1030. 1911.

- Sicard (1): Trichinosis with report of 15 cases. Journ. of trop. med. hyg. Bd. 17, S. 347.  
 — (2): Trichinosis with report of cases. Med. record. Bd. 86, S. 282. 1914.
- Simmonds: Über Myocarditis trichinosa. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 30, S. 1. 1919.
- Simon und Wirbel: Zit. bei Mosler und Peiper.
- Soudakewitsch: Modifications des fibres musculaires dans la trichinose. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 6, S. 13. 1892.
- (Spanien:) Trichinose in Spanien. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 24, S. 241. 1914.
- Stäubli (1): Meningismus typhosus und Meningotyphus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 82, S. 1904.  
 — (2): Trichinosis. München: J. F. Bergmann 1909.  
 — (3): Zur Kenntnis der Verbreitung der Trichinen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 56, S. 325. 1909.  
 — (4): Über die Rolle von Schwein und Ratte als Trichinenwirt. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2057.  
 — (5): Trichinose. Handb. d. Mikroorganismen von Kolle-Wassermann Bd. 8, S. 73. 1912.  
 — (6): Bemerkenswerte Befunde bei Trichinose. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 35, S. 1139.
- Steyrer, s. Gg. B. Gruber (3, 4 u. 5).
- Stödter: Trichinosis in Kopenhagen. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 13, S. 153. 1903.
- Strauss: Über Trichinose. Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 6.
- Ströbel: Die Serodiagnostik der Trichinose. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 672.
- Ströse: Die Übertragung der Trichinen auf das Schwein. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamt Bd. 33, S. 109. 1910.
- Süskind: Beitrag zur Frage der Invasionsfähigkeit der im amerikanischen Speck enthaltenen Trichinellen, nebst Versuchen über den Einfluß der Trockenpökung auf die Lebensfähigkeit der Muskeltrichinellen. Arch. f. Hyg. Bd. 90, H. 6—8. 1921.
- Teetz: (Trichinose des Dachses.) Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 7, S. 83. 1897.
- Tempel (1): Trichinose bei Hunden. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1910, H. 10, S. 117.  
 — (2): Zum Vorkommen von Muskeltrichinen beim Hunde. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1898, H. 1.
- Thayer und Brown: Bull. of the Johns Hopkins hosp. April 1897. (Vgl. 12. internat. med. Kongreß in Moskau 1897.)
- (Thomas:), „Ein ungläubiger Thomas.“ Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 10, S. 221. 1910.  
 „Trichinoskop.“ Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 24, S. 165. 1914.
- Turner: On the trichina spiralis. Edinburgh med. journ. Sept. 1860.
- Tyzzer and Honey: The effects of radiation on the development of trichinella spiralis etc. Journ. of parasitol. Bd. 3, S. 43.
- Ubbels: Trichinenziekte i Nederland. Tijdschr. v. vergelijkende geneesk. Bd. 1, S. 1.
- Utrobin: Russkij wratsch 1913, Nr. 12. (Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 23, S. 573. 1913.)
- Vauce and Ryder: Three rapidly fatal cases of trichinosis with autopsy reports. Proc. of the New York pathol. soc. Bd. 22, S. 52. 1922.
- Veelken: Ist eine Vereinfachung und Verbilligung der Trichinenschau ohne sanitäre Nachteile möglich? Inaug.-Diss. 1913. Berlin: Schützen u. Pitz 1913.
- Veiel: Felderfahrungen über Schädelchüsse, Nierenentzündungen, Flecktyphus, Wolhynisches Fieber und Trichinose. Med. Klinik 1919, S. 1217.
- Virchow, R.: Über das natürliche Vorkommen der Trichinen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 32, 1865.  
 — (2): Die Lehre von den Trichinen. 3. Aufl. Berlin 1866.  
 — (3): Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 36, S. 151.
- Vogel, Julius: Die Trichinenkrankheit. Leipzig 1864.
- Von Cott and Lintz: Trichinosis. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 62, S. 680. 1914.
- Wassermann, Fritz: Die Fettorgane des Menschen. Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. B.: Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. Bd. 3, H. 2, S. 1926.
- Wenderoth: Über eine Trichinoseepidemie und deren Behandlung mit Thymol. Inaug.-Diss. Kiel 1917.



- Wendt: Chronic muscular symptoms after trichinosis. *Americ. journ. of the med. science* Bd. 150, S. 434. 1878.
- Werneburg: vgl. R. Virchow: Die Lehre von den Trichinen. 2. Aufl. 1866. S. 55.
- Werner, Heinrich: Über chronische Trichinose. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* Bd. 29, S. 428. 1925.
- Williams: The frequency of trichinosis in the United States. *Journ. of med. research* Bd. 6, S. 64. 1901.
- Wohl: Trichiniasis. *Med. record* Bd. 89, S. 98. 1916.
- Wolff: Die Trichinenepidemie in Quedlinburg. *Dtsch. Klinik* 1864, S. 174.
- Wood: *London med. gaz.* Bd. 16, 9. V. 1835.
- Zanger: Trichinenepidemie in der Schweiz. *Wochenschr. f. Tierheilk.* Bd. 13, Nr. 7, S. 49. 1869.
- Zenker (1): Über die Trichinenkrankheit beim Menschen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 18, S. 561. 1860.
- (2): Beiträge zur Lehre von der Trichinenkrankheit. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 1. 1866.
- (3): Zur Lehre von der Trichinenkrankheit. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 8, S. 387. 1871.
- Zinn: Über Trichinose. *Therapie d. Gegenw.* 1919, S. 81.
- Zoller, Die Myocarditis bei Trichinose. Erscheint demnächst in *Virchows Archiv f. pathol. Anat. u. Physiologie* (1927).
- Zörkendörfer: Über die Ätiologie einer Massenerkrankung in Teplitz-Schönau nach dem Genuß von Fleisch- und Wurstwaren (Trichinose und Milzbrand). *Zeitschr. f. Heilk.* Bd. 15, S. 435. 1894.

# III. Die Leberegelkrankheit.

Von

**A. Koegel-München.**

Mit 9 Abbildungen.

## Inhalt.

### Definition des Begriffes Leberegelkrankheit.

<b>I. Leberegel und ihre Schädwirkungen.</b>	<b>Seite</b>
A. Leberegel . . . . .	267
a) Allgemeines . . . . .	267
1. Geschichtliches . . . . .	267
2. Systematik . . . . .	268
b) Der große Leberegel . . . . .	269
1. Anatomie . . . . .	269
2. Vorkommen. . . . .	270
3. Entwicklung . . . . .	270
4. Die Leberegelschnecke . . . . .	274
c) Der kleine Leberegel . . . . .	277
d) Andere europäische und exotische Leberegelarten . . . . .	278
B. Schädwirkungen der Leberegel . . . . .	279
a) Gesundheitliche Schädwirkungen des großen Leberegels . . . . .	279
1. Ansteckung der Nutztiere . . . . .	279
2. Wachstum und Lebensdauer des Leberegels nach der Einwanderung . . . . .	283
3. Pathologisch-anatomische Veränderungen . . . . .	283
α) Makroskopische Beschreibung . . . . .	283
β) Histologie . . . . .	287
4. Krankheitserscheinungen am lebenden Tier. . . . .	288
5. Diagnose der Leberegelkrankheit . . . . .	290
6. Prognose der Leberegelkrankheit . . . . .	291
b) Wirtschaftliche Schädlichkeit der Leberegel . . . . .	291
1. Durch Leberegel verursachte Viehverluste . . . . .	291
2. Schädigung der Nutzleistung durch Leberegelseuche . . . . .	291
3. Forensische Bedeutung der Leberegelkrankheit . . . . .	292
<b>II. Vorbeugung und Bekämpfung der Leberegelkrankheit.</b>	
A. Vermeidung der Invasion . . . . .	293
B. Vernichtung der Jugendformen und des Zwischenwirtes in der Außenwelt. . . . .	294
C. Vernichtung der Leberegel im Körper der Nutztiere. . . . .	294
1. Allgemeines . . . . .	294
2. Verschiedene Leberegelheilmittel . . . . .	295
D. Sonstige Maßnahmen zur Bekämpfung der Leberegelseuche. . . . .	300
<b>Literatur . . . . .</b>	<b>300</b>

Andere Bezeichnungen für die weitverbreitete und -bekannte Leberegelkrankheit oder Leberdistomatose sind: Leberegelseuche, Egelkrankheit, Leberfäule, Egelfäule, Fäule, Faulkrankheit, Faulsucht, Faul- oder Faulischwerden, Faulfressen, das faule Wasser, Bleichsucht, Brustwassersucht, Wasserkropf, Kröpfen, Lungenfäule, Lungensucht, Wassersucht, Anbruch, Anbrüchigkeit, Flasche, Verhüten usw. Französisch: Pourriture, Mal de foie, Boule, Bouteille, Cachexie aqueuse, Douve, Douvette. Englisch: Liverfluke disease, Rot-dropsy. Türkisch: Kelebeck-hastaligi (Schmetterlingskrankheit).

### Definition des Begriffes „Leberegelkrankheit“.

Die Leberegelkrankheit ist eine durch Saugwürmer (Trematoden) hervorgerufene Krankheit unserer Nutztiere (in erster Linie der Wiederkäuer), die in akuter oder meist chronischer Leber- und Gallengangsentzündung mit gleichzeitigen Ernährungsstörungen in den chronischen Formen zum Ausdruck kommt.

## I. Leberegel und ihre Schadwirkungen.

### A. Leberegel.

#### a) Allgemeines.

In der Leber vorkommende Saugwurmartenspezies werden als „Leberegel“ bezeichnet. Diese Bezeichnung führte Fromman (1676) ein.

#### 1. Geschichtliches.

Die erste Aufzeichnung über Leberegel stammt von dem Schäfer Jean de Brie (1379), der glaubte, daß von dem Genusse von Dauve (Douve noch heute französische Bezeichnung für die Krankheit), einem Hahnenfußgewächs, die Leber faul werde, so daß Würmer darin wachsen. Weitere frühe Nachrichten über Leberegelfunde (bei Schafen und Ziegen) stammen von Gabuccini (1547), sowie von Malpighi (1623—1694), Govert Bidlov (1649—1713) und Pallas P. S. (beim Menschen). Eingehende klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Leberegelkrankheit aus früherer Zeit stammen ferner von Schäffer (1764), Goeze (1782), Chabert (1789), Bilhuber (1791). Über das Wesen der Krankheit Klarheit zu schaffen, waren weiterhin bemüht Hückels (1745), v. Klobb (1790), Schmidt (1816), Koppe (1827), v. Buttlar (1828) u. a. Die Mehrzahl dieser Autoren war der Anschauung, daß die Leberegel ein Produkt der Krankheit seien, also im Tierkörper selbst entstehen, sofern durch den Genuß gewisser Pflanzen, durch feuchte Weide, verdorbenes Wasser und Futter, atmosphärische Einflüsse oder Schwächung des Tierkörpers aus anderen Ursachen, die entsprechende Disposition geschaffen sei. Es kamen aber schon damals verschiedene andere Forscher mit ihren Hypothesen den heute erkannten Tatsachen recht nahe. So zitiert Hogg (1821) die Meinung Benjamin Prices, daß „Insekten oder Insekteneier“ mit dem Grase in den Magen und Darmkanal der Tiere gelangen, „von wo sie in die Milchgefäße aufgenommen in den Chylus geführt werden und in das Blut übergehen. Sie treffen auf kein Hindernis, bis sie zu den Capillargefäßen der Leber gelangen. Hier, wo das Blut durch die äußersten Äste, die denen der Vena portae in dem menschlichen Körper ent-

sprechen, durchgeleitet wird, sind die absondernden Gefäße zu klein, um die befruchteten Eier durchzulassen, die sich nun an die Membranen hängen und jene Tierchen erzeugen, die an der Leber fressen und die Schafe aufreiben. Sie haben viele Ähnlichkeit mit den Plaice (Platteisse) genannten Plattfischen, sind bisweilen so groß als ein silbernes Zweistüberstück und werden sowohl an der Leber, als in der Röhre gefunden, die das Blut von der Leber in das Herz führt“. Die Entwicklung der Distomen wurde aufgeklärt durch Mehlis (1831), v. Nordmann (1832), Escherich (1841), Steenstrup (1842). Völlige Klarheit über den Entwicklungskreis des großen Leberegels brachten die Arbeiten Leuckarts (1876—1882). Gleichzeitig mit Leuckart lieferten ergänzende wertvolle Untersuchungen Thomas sowie Weinland (1876). Von Tierärzten befaßten sich eingehend mit dem Studium der Leberegelkrankheit Gerlach (1854), Delafond (1854), Davaine (1860), Friedberger (1878), Zündel (1880), Thomas (1881), Zürn (1882), Schaper (1881), Lutz (1892), Raillet, Moussu und Henry (1911), Marek (1916), Ssinitzin (1914) und in letzter Zeit vor allem Nöller.

## 2. Systematik.

Zweck der hier gegebenen Übersicht ist die Beleuchtung der bei der Leberegelkrankheit unserer Nutztiere (in erster Linie der deutschen) gegebenen Verhältnisse, und zwar wiederum hauptsächlich rücksichtlich der dabei entstehenden Schädwirkungen und der dagegen zu treffenden Vorkehrungen. Demgemäß muß zum eingehenderen Studium von Systematik und Biologie der Trematoden auf Spezialwerke verwiesen werden. Neben anderen im Literaturverzeichnis genannten Zusammenstellungen enthält Braun und Seifert (1925): Die tierischen Parasiten des Menschen, Verlag C. Kabitzsch, Leipzig, eine übersichtliche Zusammenfassung und reichhaltige Literaturangabe (von besonderem Interesse für Humanmediziner). Ebenso muß wegen Platzmangel auf die im selben Werk, sowie in R. Leuckarts: „Die Parasiten des Menschen“. Leipzig: C. F. Wintersche Verlagshandlung 1886—1901, enthaltenen guten Abbildungen verwiesen werden. Kurz erwähnt sei hier nur folgendes:

Im System der Plathelminthen stehen die Trematoden oder Saugwürmer zwischen den Turbellarien oder Strudelwürmern und den Cestoden oder Bandwürmern. Looss teilt weiter die Klasse der Trematoden in zwei Unterklassen, in Monogenea und in Digenea. Die Unterklasse der Monogenea, deren Vertreter vorwiegend als Schmarotzer der Haut oder Kiemen von Fischen, der Harnblase von Amphibien und Schildkröten, gelegentlich auch der Nasenhöhle und des Rachens von Schildkröten vorwiegend ektoparasitische Lebensweise führen, können hier übergangen werden. Demgegenüber sind unter den entoparasitischen Digenea Arten, welche hier zur Diskussion stehen. Unter Zugrundelegung äußerer Merkmale (Körpergestalt, Zahl und Anordnung der Saugnäpfe) hat man die Digenea in 6 Familien geteilt: Distomiden, Monostomiden, Amphistomiden, Holostomiden, Aspidogastriden und Gasterostomiden. Die Ersetzung dieses künstlichen Systems durch ein natürliches hat die Existenz von 4 dieser Gruppen (Amphistomiden, Holostomiden, Aspidogastriden und Gasterostomiden) bestätigt und beibehalten. Demgegenüber wurden die Familien der Distomiden und Monostomiden durch Anwendung eines auf anatomischer Grundlage beruhenden

natürlichen Systems in eine ganze Reihe von Familien verteilt. Für das in Besprechung stehende Thema kommen in Frage die Familien der Fasciolidae und Dicrocoeliidae, welchen je einer der beiden hauptsächlich wichtigen deutschen Leberegel zugehört.

## b) Der große Leberegel.

### 1. Anatomie.

Der gemeine (große) Leberegel [*Fasciola hepatica* (Linné 1758) = *Distomum hepaticum* Linne (1758) = *Distomum hepaticum* Retzius 1786 = *Fasciola humana* Gmelin 1789 = *Distomum caviae* Sonsino 1890 = *Cladocodium hepaticum* Stossigh 1892] ist in ausgewachsenem Zustande blattartig flach gebaut, 20 bis 30 mm lang und 8—13 mm breit. Die Farbe wechselt zwischen schwarzgrau, grüngrau und weißgrau.

Der 4—5 mm lange Kopfpapfen ist deutlich vom Hinterkörper abgesetzt. Die beiden Saugnäpfe sind ziemlich nahe beisammen und haben halbkugelige Gestalt. Der Mundnapf hat etwa 1 mm, der Bauchnapf 1,6 mm Durchmesser. Die Körperoberfläche ist mit stachelförmigen, nach rückwärts gerichteten Schuppen bedeckt, die in Querreihen angeordnet auf der Bauchfläche sich bis ans Ende des 4. Fünftels der Körperlänge, auf der



Abb. 1. Leberegel, neben Zentimetermaßstabe in Flüssigkeit aufgenommen. Links 5 Tiere in natürlichem Krümmungszustande, rechts 3 gestreckte Leberegel. Nahezu natürliche Größe. Original F. Schmid phot. (Nach Nöller.)

Rückenfläche weniger weit zurückerstrecken. Der noch im Bereich des Kopfpapfens gelegene Ösophagus ist kurz und besteht zum größten Teil aus Pharynx (0,7 mm lang, 0,4 mm breit). Noch im Bereiche des Kopfpapfens gabelt sich der Darm in zwei Darmschenkel, deren zahlreiche, nach außen gerichtete blind endigende Verzweigungen den ganzen Körper durchziehen und bei lebenden, frisch aus der Leber herausgenommenen Egel als feine, stark verzweigte, dunkelgefärbte Zeichnung darstellen. Der große Leberegel besitzt zwitterige Geschlechtsorgane. Die weiblichen Geschlechtsorgane bestehen aus einer geweihartig verzweigten Keimdrüse, einer Schalendrüse, den paarigen, moosartig verästelten Dotterstöcken und dem geschlängelten Uterus, der in einer Art von Vagina dicht bei dem männlichen Cirrusbeutel in der Nähe des Bauchsaugnapfes mündet. Die männlichen Geschlechtsorgane bestehen aus den paarigen, stark verästelten Hoden, welche zwei schmälere Seitenfelder und das Hinterende des Körpers freilassend, die übrigen freien Gebiete des Hinterkörpers erfüllen und in zwei lange Vasa efferentia mündend sich in einem Vas deferens vereinigen, welches in ein sackähnliches,

muskulöses Gebilde, den Cirrusbeutel, endigt. Der Cirrusbeutel besitzt einen ausstülpbaren Cirrus, der als männliches Begattungsorgan dem Penis höherer Tiere ähnelt und zur Begattung in die naheliegende Scheide eingeführt wird. Außerdem enthält der Cirrusbeutel noch Samenbläschen und drüsige Schläuche (Prostata).

## 2. Vorkommen.

Der große oder gemeine Leberegel bewohnt in seiner Endform vorwiegend die Gallengänge pflanzenfressender Tiere (Schaf, Rind, Ziege, Pferd, Esel, Kaninchen, Hase, Meerschweinchen, Eichhörnchen, Biber, Hirsch, Reh, Antilope, Kamel, Känguruh), wird aber auch beim Schwein und beim Menschen angetroffen. Außer in Europa ist der große oder gemeine Leberegel bestätigt in Afrika, Nord- und Südamerika, Asien, Australien und Tasmanien.

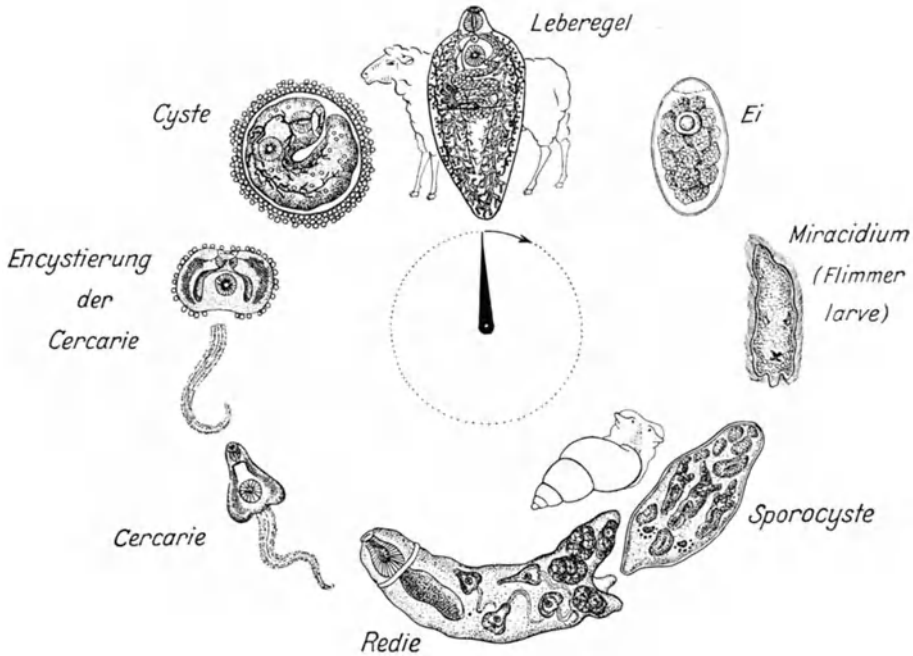


Abb. 2. Schema des Entwicklungskreises des gemeinen Leberegels. (Nach Nöller.)

Die gesicherten Fälle des Vorkommens von großen Leberegeln beim Menschen sind nicht allzu zahlreich. Vor dem Kriege gelangten etwa 20 gesicherte Fälle zur Beobachtung. Im Kriege vermehrte sich die Zahl. Neben dem regulären Vorkommen in der Leber kennt man auch verirrte Leberegel in verschiedenen Körperteilen des Menschen; so beschreibt Hoffmann, W. H. y Guerra, A. (1923) einen Muskelabsceß im Musculus rectus abdominalis des Menschen, dessen käsiger Eiter ein Exemplar von *Fasciola hepatica* (5–6 mm lang, 2 mm breit) enthielt. Interessant ist auch die Angabe Khouris über häufiges Vorkommen von großen Leberegeln im Pharynx von Einwohnern des nördlichen Libanongebietes. Dieses „Halzoun“ genannte, gelegentlich tödliche Leiden wird erworben durch den Genuß roher Lebern, welche Leberegel enthalten. Einem Teil der Parasiten gelingt es, bevor sie in den Magen geraten (wo sie ja absterben müßten), sich an der Wand des Schlundes festzuhalten.

## 3. Entwicklung.

In den Gallenblasen leberegelkranker Tiere sammeln sich die Leberegeleier oft in sehr großer Menge. Nach Leuckart enthält ein Leberegel 37 000 bis

45 000 Eier. Weinland und v. Brand (1926) berechnet die gesamte Eiproduktion eines Leberegels im Verlaufe von etwa 2 Wochen auf 2 Millionen. Die Eier sind von gelbbrauner Farbe, ovaler Form, weisen einen uhrglasförmigen Deckel auf und messen 0,14 mm in der Länge, 0,08 mm in der Breite. Der Deckel wird bei ausschlüpfenden Eiern sowie durch Druck oder Zugabe von Kalilauge deutlich sichtbar. Die befruchtete Eizelle ist von zahlreichen gekörnten Dotterkugeln meist ganz verdeckt. Die Eier gelangen mit der Galle in den Darm und mit dem Darmkot ins Freie. In der Außenwelt behält sicher ein Teil der Leberegeleier seine Keimkraft von einem Jahr ins andere hinüber, sofern nicht zu große Kälteeinwirkung, hochgradige Austrocknung

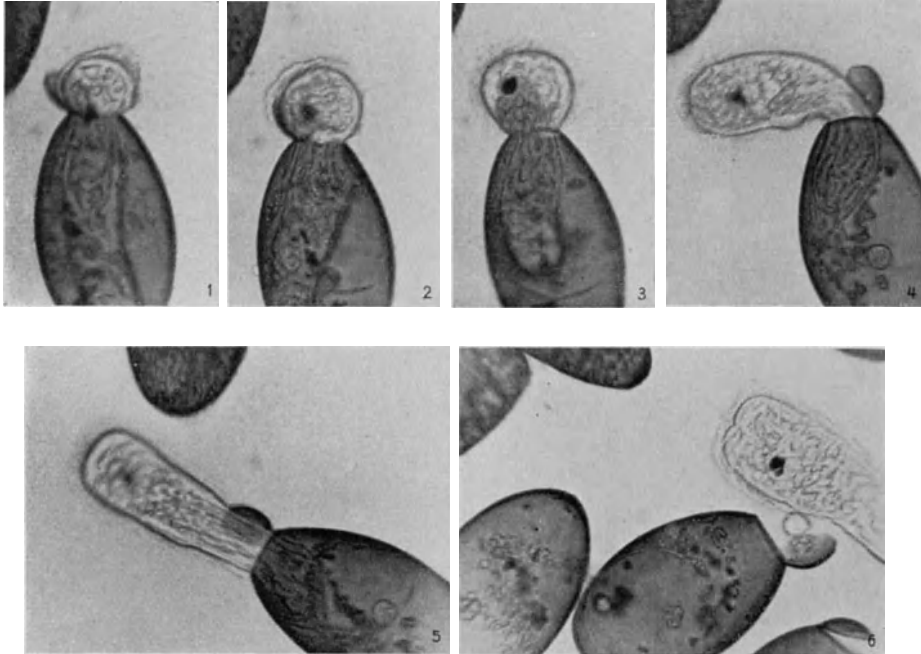


Abb. 3. Augenblicksbilder vom Ausschlüpfen einer Flimmerlarve aus dem Ei. Mikroskopische Aufnahmen aus dem Leberegellaufbilde. In der Fig. 6 ist der abgehobene Eideckel gut sichtbar. (Nach Nöller.)

oder Fäulnis sie schädigt. Nach Marek wirken Temperaturen von  $-15$  bis  $-18^{\circ}$  in 2 Tagen tödlich. Auch Eier, welche bereits Embryonen enthalten, können indes mäßige Kälte lange Zeit ertragen (sie blieben namentlich bei  $0^{\circ}$  Celsius monatelang entwicklungsfähig). Wenn sie in Dünger, Mist oder Kot gehüllt sind, haben sie sogar bei mäßiger Eintrocknung dieser Hüllsubstanzen genügenden Schutz gegen Kälteeinwirkung. Bei Zimmertemperatur bleiben sie so in Kotbällchen von Schafen über 8 Monate lebensfähig. Dortselbst entwickelt sich in ihnen bei genügender Wärme (mindestens 10 bis  $12^{\circ}$ ) und Feuchtigkeit in 3–6 Wochen ein Embryo, das sog. Miracidium Abb. 3). Es ist das ein allseitig bewimperter, 0,15 mm langer und 0,04 mm breiter, langgestreckter Organismus, der einen primitiven, sog. Augenfleck besitzt. Wenn das so embryonierte Ei in Wasser oder wasserreiche Umgebung gerät, so schlüpft

das Miracidium aus der Schale (nachdem unter Lichteinwirkung der Deckel gesprengt wurde) und ist durch sein Wimperkleid zu lebhafter Schwimmbewegung befähigt, welche in gewöhnlichem Wasser bis zu einem Tag, in alkalischen Flüssigkeiten sogar bis zu drei Tagen dauern kann. Nach Ablauf dieser Zeit muß das Miracidium zugrunde gehen, wenn es ihm nicht gelingt, den Zwischenwirt des großen Leberegels, eine Süßwasserschnecke, anzutreffen, in deren Atemhöhle einzudringen und von dort aus (seltener von der Körperoberfläche) nach weiterer Umwandlung in die Leber des Zwischenwirtes weiterzuwandern. Nachdem schon 1876 Weinland den echten Zwischenwirt des großen Leberegels in unseren Gegenden, die zu den Lungenschnecken gehörige Zwergschlamm- oder Leberegelschnecke *Limnaea truncatula* Müller = *Limnaea minuta* Drap. (*Limnaeus truncatulus* bzw. *Limnaeus minutus*) als Zwischenwirt bezeichnet hatte, wurde dies hauptsächlich durch Forschungen Leuckarts (1876—1882) (ergänzt durch Arbeiten Thomas) bestätigt.

Als Zwischenwirte für den gemeinen Leberegel wurde *Limnaea truncatula* erkannt für Europa, Kleinasien, Sibirien, Tibet, Ägypten, Algier, Marokko und Madeira, außerdem *Limnaea oahuensis* Souleyet. (junge Exemplare) und *Limnaea rubella* Lea. für die Sandwichinseln. *Ampullaria luteostoma* nach Iturbe und Gonzalez im Tal von Caracas (Venezuela), in Nordamerika *Limnaeus humilis* Say, in Südamerika *Limnaeus viator* d'Orb. Boyd hält aber *Physa fontinalis* in Nordamerika, Gilchrist *Physa tropica* in Südafrika und eine *Physa*-Art in Australien für den Zwischenwirt. Außer im *Limnaea truncatula* wurde teilweise Entwicklung von Leberegellarven auch noch in jungen Exemplaren anderer heimischer Schneckenarten beobachtet, so in *Limnaea peregra* von Leuckart 1881/82, in *Limnaea stagnalis* (ausnahmsweise bis zur Cercarie) von Nöller und Sprehn 1924 und in *Limnaea palustris* von Nöller und Sprehn 1925. Diese letzten Angaben betreffend, sei noch erwähnt, daß sich junge Exemplare von *Limnaea palustris* besser zur Infektion eignen als solche von *stagnalis*. Alte Exemplare dieser Schnecken sind, wie schon erwähnt, überhaupt nicht mehr infizierbar. Übrigens beherbergen verschiedene unserer Süßwasserschnecken andere Trematodenlarven. Sprehn gibt eine Zusammenstellung von distomen Cercarien (mit zwei Saugnäpfen, bei denen der Bauchsaugnapf vor dem Körperende liegt), sowie von Redien, die ebenfalls in Ansehung ihres Baues mit Leberegelbrut verwechselt werden können. So findet sich in *Limnaea truncatula* Müll. häufig die *Cercaria limnaea truncatulae* v. Linst, eine distome Cercarie mit Bohrstachel. In *Limnaea palustris* Müll. finden sich Redien von *Cercaria coronata* Fil., welche einen langen geschlängelten Darm besitzen und deren Cercarien einen mit Stacheln besetzten Kopfkragen tragen. In *Limnaea stagnalis* kann man die *Cercaria phallax* Pgst., *Cercaria gilii* Fil., *Cercaria coronata* Fil. und *Cercaria echinata* Sieb. beobachten, deren Redien einen langen Darm und deren Cercarien einen bestachelten Kopfkragen aufweisen. Die in *Limnaea peregra* Müll. vorkommende *Cercaria neglecta* Fil. wurde bisher nur in Oberitalien beobachtet und ist von Leberegellarven leicht zu unterscheiden. Ein gleiches gilt von Trematodenlarven aus *Limnaea ovata* Drap., sowie von *Cercaria spinifera* La Val., *Cercaria pseudornata* und *Cercaria ornata* La Val. aus der „Posthörchenschnecke“ *Planorbis corneus* L. Unter den 20 aus *Bithynia tentaculata* beschriebenen Trematodenlarven sieht *Cercaria tuberculata* den Leberegelformen recht ähnlich, kann aber durch den Bau der Saugnäpfe und des Rediendarms unterschieden werden. In *Physa fontinalis* L. und *Physa acuta* Drap. (sog. Blasenschnecken) finden sich keine mit Leberegelbrut verwechselbaren Trematodenlarven.

Nach dem Eindringen in das Schneckeninnere ziehen sich die Miracidien zusammen, gewinnen eine mehr kugelige Gestalt und beginnen heranzuwachsen, so daß sie in 10—14 Tagen schon die Größe von 0,5 mm und mehr erreicht haben können. Gleichzeitig wird die Leibeshöhle dieser Gebilde, die längst das Wimperkleid verloren haben und nunmehr Sporocysten heißen, durch die Vergrößerung von bereits im Miracidium vorgebildeten Keimballen unregelmäßig buckelförmig



verändert. Die Menge der so gebildeten Keimballen bewegt sich meistens zwischen 4 und 15. Allmählich nehmen die zunächst rundlichen Keimballen einen mehr langgestreckten Charakter an, bis sie zu Gebilden von 0,4 mm Länge heranwachsen, welche Redien genannt werden. Der bei jugendlichen Individuen schlanke Körper läßt deutlich einen Kopfteil, ein Mittelstück und ein Schwanzende unterscheiden. Der Kopfteil ist vom Mittelstück getrennt durch einen kragenartigen Ringwulst. Das Mittelstück ist abgegrenzt durch 2 stumpfe, zapfenförmige Ausstülpungen der Leibeswand. Die Mundorgane stellen schon eine Art Saugnapf dar. Sie dienen zur Nahrungsaufnahme und ebenso wie die erwähnten Stummelfortsätze zur Fortbewegung. Charakteristisch für die Redien ist weiterhin das Auftreten eines geraden, blindendigenen Darmschlauches, der mit dem Mund durch einen kugeligen Schlundkopf in Verbindung steht. Weiterhin befindet sich kurz hinter dem Halswulste die später zu erwähnende Geburtsöffnung. Allmählich geht die schlanke Gestalt der Redien in eine mehr plumpe über, weil sich auch innerhalb der Redien Keimballen zu bilden beginnen, die in weiteren 4—6 Wochen in jeder Redie 15—20 ovale, kaulquappenähnliche, sog. Cercarien, ergeben. Mitunter tritt besonders während des Winterschlafes der Schnecke (Leuckart) noch als Zwischenstadium die Bildung sog. Tochterredien in Erscheinung, von denen wiederum mehrere sich aus einer Mutterredie zu entwickeln vermögen. Die ausgereiften Cercarien verlassen, nachdem die Redie in die Schneckenleber eingewandert ist, dieselben durch die sog. Geburtsöffnung. Vielfach verlassen sie auch den Körper der Schnecke überhaupt und sind dann durch den Besitz eines langen Ruderschwanzes befähigt, frei im Wasser herumzuschwimmen oder an sehr feuchten Gegenständen herumzukriechen.

Neuerdings erklärt Spreh n Leuckarts Ansicht, daß die Leberegelbrut in den Schnecken als Redien und Tochterredien überwintere, für fraglich, weil er stark infizierte Schnecken, die er in künstlichen Winterschlaf versetzt hatte, nach der Beendigung dieses Schlafes keinerlei Leberegeljugendformen mehr enthalten sah und weil alle von ihm im zeitigen Frühling untersuchten Leberegelschnecken sich nicht als infiziert erwiesen. Die oben geschilderten Cercarien messen rück-sichtlich ihres Körpers 0,28—3 mm in der Länge, 0,23 mm in der Breite. Sie besitzen einen gegabelten Darm und 2 Saugnäpfe. Der ungegabelte Schwanz ist etwa 1,5—2 mal so lang. Nach ihrem Austritt aus der Schnecke bleiben sie nicht lange beweglich, werfen vielmehr den Ruderschwanz alsbald ab, sondern aus ihren Hautdrüsen eine klebrige, rasch erstarrende Masse aus, mit deren Hilfe sie sich als weißliche, mit bloßem Auge wahrnehmbare, körnchenförmige Cysten an irgendwelche Fremdkörper, Wasserpflanzen, Schneckenschalen usw. anheften. Doch kann nach Lutz die Encystierung auch an der Wasseroberfläche oder am Boden vor sich gehen. Da die unter Wasser an Pflanzenteile gehefteten Cysten nicht besonders fest haften, werden sie oft mit der Strömung weitergeführt, bis sie wieder an ruhigeren Stellen zu Boden sinken. Ssinitzin fand, daß die Einkapselung bei 60% der Cercarien 1,5 cm unter dem Wasserspiegel, bei 24% tiefer, bei 10% höher und bei 6% in freiem Zustande unmittelbar auf der Wasseroberfläche erfolgt. Innerhalb der Leberegelcysten ist der junge Leberegel mit all seinen später in Funktion tretenden Organen bereits enthalten. Leberegelcysten vertragen nach Friedberger 4—6° Kälte, bleiben nach Leuckart mindestens 3 Wochen in feuchter Umgebung oder in mit feuchtem Boden in Verbindung

stehenden Heuschichten lebensfähig (wahrscheinlich aber monatelang). Durch vollkommene Austrocknung werden sie dagegen in kürzester Zeit getötet. Erst im Cystenzustande vermögen Leberegeljugendformen geeignete Wirtstiere zu infizieren, sofern sie mit Nahrung oder Getränk in den Magendarmkanal der-

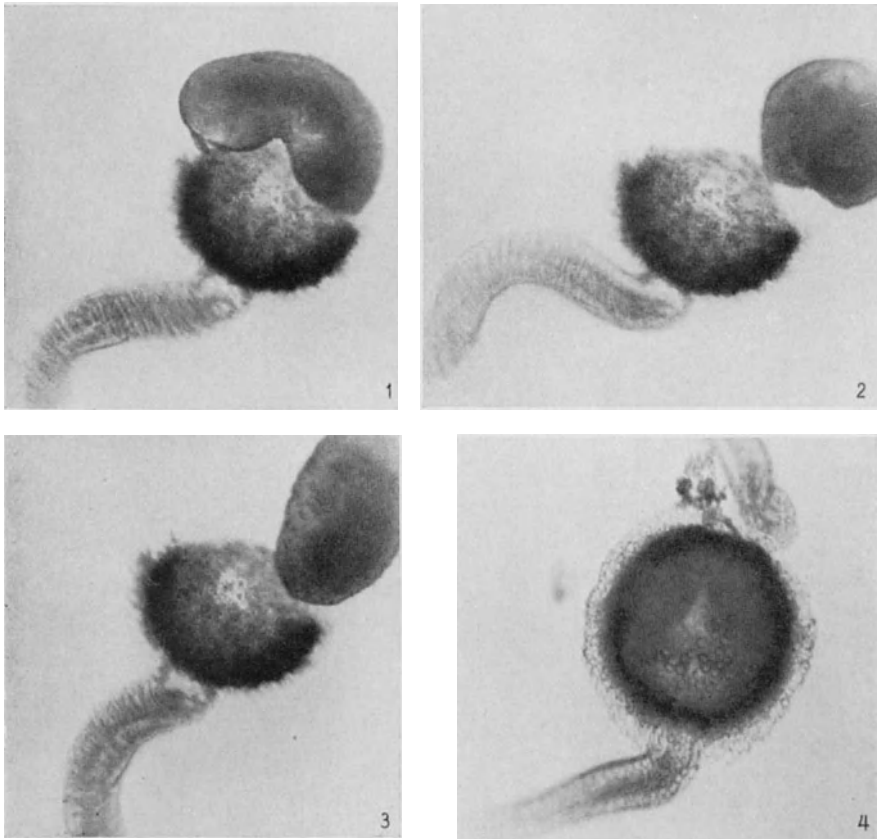


Abb. 4. Fig. 1—3: Bei der Eikapselung gestörte und aus der Körnchenhülle herausgepreßte Cercarie. An der Hüllenanlage hängt links unten der abgeschnürte, noch bewegliche Ruderschwanz. Fig. 4: Fertige Cyste, an der unten noch der Ruderschwanz der Cercarie anhängt. Augenblicksbilder. Mikroskopische Aufnahmen aus dem Lebergellaufbilde. (Nach Nöller.)

selben geraten. Nach Verdauung der Cystenülle im Magen gelangt der freigewordene junge Leberegel in den Darm und von hier aus auf einem noch zu schildernden Wege in die Leber des Wirts.

#### 4. Die Leberegelschnecke.

Die Leberegelschnecke, welche für Europa praktisch fast ausschließlich in Frage kommen dürfte, ist, wie schon erwähnt, die Zwergschlammschnecke *Limnaea truncatula* Müll. = *Limnaea minuta* Drap. Sie ist eine Lungenschnecke des Süßwassers, deren rechtsgewundenes Gehäuse 4 nach der Spitze sich verjüngende Windungen enthält und eine Länge von 10—12 mm erreichen kann.

Nöller bezeichnet neuerdings einige Angaben Leuckarts über die Lebensweise der Leberegelschnecke bei aller sonstigen Bewunderung für diesen Forscher als unzutreffend. Zu Recht bestehen nach Nöller die Ansichten Leuckarts, daß die Schnecken bestimmte Bodenarten, besonders Gräben mit feinem Lettenboden bevorzugen (Thomas gibt an, daß durchlässiger Sandboden ihr weniger behage, Orth berichtet neuerdings, daß *Limnaea truncatula* in Gräben, welche vor einiger Zeit gereinigt wurden, außerdem in solchen mit gleichmäßigen, lebhaften Abfluß ohne stagnierende Stellen und ohne Wasserpflanzen sich nicht vorfand). Außerdem fehlen nach Orth Schnecken überhaupt in Gewässern, in



Abb. 5. Leberegelschnecken, neben Zentimetermaßstabe aufgenommen. Erste Reihe: Im Laboratorium gezüchtete junge Schnecken. Zweite Reihe: In den letzten Februartagen 1925 im Leberegelschadgebiete in der Schweinsberger Niederung gesammelte, halbwüchsige Schnecken. Dritte Reihe: Auffällig große, bis über 11 mm messende Schnecken aus einem Brunnenabflußgraben bei Nahwinden in Thüringen vom Mai—Juni 1925, an *Weinlands var. wittlingensis* erinnernd. Vierte Reihe: Meist angetroffene Größe der erwachsenen Schnecken. Fundort: Deubeniederung bei Großliebringen in Thüringen. Original. (Nach Nöller.)

denen Erlenblätter lagern oder deren ockerfarbener Grund auf Eisengehalt schließen läßt, ebenso wie die Angaben, daß sie Gewässer mit moorigem Grunde, Gräben und grasige Tümpel ohne Rohrwuchs, sowie langsam fließende Bäche bevölkere, größere Teiche und Flüsse dagegen meide. Ein Irrtum Leuckarts besteht indes nach Nöller besonders darin, daß er (Leuckart) die an in Gefangenschaft gehaltenen Schnecken gemachten Beobachtungen auf die freilebenden übertrug und also zu der Anschauung kam, daß ebenso wie seine Gefangenen, die die Flüssigkeiten der Aquarien verlassend an den Glaswänden hochkrochen und sich dort anhefteten, auch die freilebenden Formen zwar feuchte Aufenthaltsorte bewohnen, sich aber doch nur selten im Wasser auf-

halten. Leuckart gibt an, daß man sie in der Regel im feuchten Moose kriechend oder an Grasstengeln vorfinde, weiter, daß sie erst im Herbst das Wasser aufsuchen, sich in den feuchten Lettenboden einwühlen und dort überwintern. Die vielfach Leuckart unterschobene Behauptung, daß die Leberegelschnecke nur in feuchten Niederungen und nicht in trockenen, hoch gelegenen Landstrichen vorkomme, hat übrigens dieser Forscher in der zweiten Auflage seines Werkes selbst eingeschränkt, indem er angibt, daß man sie auch noch in Wassergräben, auf Wiesen und Äckern finden kann. Nach eigenen Erfahrungen betont Nöller (1925), daß die Leberegelschnecke gerade in den trockenen Muschelkalkbergen „auch in den trockensten Gegenden in Menge nachzuweisen ist, wenn ihr nur die allernotwendigsten Lebensbedingungen geboten werden. Was sie verlangt, ist lediglich Wasser, das weder faulen noch zu stark strömen darf und schlammigen oder tonigen Untergrund hat. Die Wassertiefe darf in der Regel keine erhebliche sein. Wenige Millimeter Wasserstand genügen; bei bis etwa 10–20 cm Wassertiefe kann die Schnecke noch vorkommen; größere Tiefen dagegen werden meist gemieden. So sucht man die Schnecke vergebens an tiefen Teichstellen oder in tiefen Quellbecken; man findet sie dagegen in Menge insbesondere in Drainageabflüssen und Quellen, oft schon wenige Zentimeter oder Millimeter von der Ursprungsstelle entfernt. In besonderer Massenfaltung findet sie sich da, wo diese kleinen Wasseransammlungen Aufstauungen oder Verbreiterungen zeigen, durch die der Wasserstrom verlangsamt wird. Unmittelbar unterhalb von Dörfern pflegen schwachfließende Wassergräben und Bachrinnsale, welche im Dorfe viel Jauche aufgenommen haben, eine Strecke weit frei von Leberegelschnecken zu sein, auch wenn alle übrigen Lebensbedingungen die günstigsten sind und oberhalb und unterhalb des Ortes sich viele Schnecken finden“. (Nöller). Nach Nöller ist nicht anzunehmen, daß die Schnecke freiwillig das Wasser verlasse. Wenn sie dies in Aquarien tut, so ist der Grund dafür meistens Mangel an Nahrung und Sauerstoff. Nöller sah freiwillig die Schnecke höchstens wenige Zentimeter vom Wasserspiegel entfernt nur in einem Bereiche herumkriechen, in dem der Schlamm noch gut angefeuchtet war. Er schließt sich der Meinung Brockmeiers an, daß Schnecken, welche man weiter von der Wasserfläche entfernt vorfindet, nicht das Wasser verlassen haben, sondern von ihm verlassen worden sind. In diesem Zusammenhang scheint die Angabe Orth's (1925) bemerkenswert, daß in dem von ihm beobachteten Gebiete ca. 3 Wochen vor Beginn der Heuernte die Wassergräben, die vorher sehr viele Schnecken beherbergt hatten, am Austrocknen waren und von den Schnecken verlassen wurden. Die ausgewanderten Tiere fand er im langen Gras oder Klee in so großer Menge, daß einem Landwirt beim Arbeiten mit der Mähmaschine der Schnecken wegen die Messer steckenblieben. Nach dem Grasschnitt, durch den dem kurzgemähten Boden die Feuchtigkeit entzogen wird, sah Orth die Schnecken wieder in die Gräben zurückwandern. Diese Angaben könnten evtl. zu der Nöllerschen Auffassung in Gegensatz gebracht werden, sofern in der Orth'schen Veröffentlichung ausdrücklich auf *Limnaea truncatula* Bezug genommen wäre, was nicht der Fall ist, weil nur von „Schnecken verschiedener Art“ gesprochen wird. Eigene Beobachtungen veranlassen den Verfasser dieser Abhandlung, voll und ganz der Nöllerschen Anschauung beizupflichten. Die Eiablage der Schnecke erfolgt im Frühling oder in den ersten warmen Tagen milder Spätwinter. Im Laufe eines

Jahres erreichen die jungen Schnecken etwa drei Viertel ihrer definitiven Größe und überwintern. Im September beobachtet man das Aussterben vieler ausgewachsener Exemplare.

### c) Der kleine Leberegel.

Der kleine Leberegel oder der Lanzettegel [*Dicrocoelium lanceolatum* (Rudolphi 1803) = *Distomum lanceolatum* (Mehlis 1825) = *Dicrocoelium lanceolatum* (Dujardin 1845) = *Distona dendriticum* (Rudolphi 1819)] hat eine am Vorderende sich stärker als am Hinterende erweisende Verjüngung der Körperform. Er ist 8–10 mm lang, 1,5–2,5 mm breit; seine größte Breite besitzt er hinter der Körpermitte. Seine Farbe ist fleischrötlich mit dunkleren Zeichnungen. Der Abstand zwischen beiden Saugnäpfen beträgt etwa ein Fünftel der Körperlänge. Der Darm ist unverzweigt und endet in zwei Blindsäcke, die das hinterste Fünftel oder Sechstel des Körpers freilassen. Die paarigen Hoden sind hier nicht verästelt, sondern nur schwach gelappt und liegen gleich hinter dem Saugnapf. Anschließend gelagert ist die ebenfalls unverzweigte Keimdrüse und noch weiter zurück erfüllt der Uterus das übrige Körperende des Tieres. Die Oberfläche des Lanzettegels ist unbestachelt.

Der Lanzettegel, weniger verbreitet und nicht so häufig wie der große Leberegel, wird gefunden in den Gallengängen zahmer und wild lebender Wiederkäuer, sowie selten bei Hase, Kaninchen, Schwein, Hund, Mensch. Häufig trifft man ihn mit dem großen Leberegel vergesellschaftet. Außerhalb Europas ist sein Vorkommen in Algerien, Ägypten, Sibirien, Turkestan und Südamerika bestätigt, während er in England und Nordamerika anscheinend nicht vorkommt.

Wie beim großen Leberegel sind die Fälle von menschlicher Infektion bei dem vorliegenden Saugwurm sehr selten. Vor dem Kriege wurde er nur 7 mal beim Menschen gefunden, im Kriege und nachher scheinen noch einige wenige Fälle dazugekommen zu sein.

Die Eier des Lanzettegels sind anfangs gelblich, später dunkelbraun, mit einer dicken Schale versehen, 0,038–0,045 mm lang und 0,022–0,03 mm breit. In ihnen entwickelt sich ein nur teilweise (nur am Vorderende) bewimpertes Miracidium, das eine Darmsackanlage und einen Bohrstachel besitzt.

Der Entwicklungsgang von *Dicrocoelium lanceolatum* ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt. Leuckart nahm an, daß die Miracidien erst im Darne von Nacktschnecken ausschlüpfen, nach einiger Zeit diesen Zwischenwirt verlassen und einen neuen aufsuchen, in dem sie sich weiter zu Redien und Cercarien entwickeln (nach Piana in die Schnecke *Helix carthusiana*, nach Neveu-Lemaire in *Planorbis marginatus* oder *complanatus*). Übrigens hält diese zweite Möglichkeit der Übertragung durch die kleinen Planorbisarten auch Leuckart für gegeben. Neuerdings nimmt Zarnik eine direkte Aufnahme der Cercarien aus dem Wasser und Weiterentwicklung in der Schafleber an. Von Nöller (1925) zur Aufklärung dieser schwebenden Fragen unternommene Versuche geben interessante Perspektiven. In einem Gebiete, woselbst er einen Befall der Schafe bis zu 50% und darüber mit dem Lanzettegel feststellte, untersuchte er durch 1½ Jahre die gesamte Tierwelt einer von Lanzettegel beherbergenden Schafen regelmäßig und ausschließlich benützten Schaftränke. Neben wenigen Leberegelschnecken fand er in ungeheurer Menge die kleine Erbsenmuschel *Pisidium fontinale* C. Pf. s. *Pis. fossarinum* Cless., von denen jede dritte oder vierte erwachsene

Muschel mit Redien oder Cercarien behaftet war. Die gefundenen Cercarien trugen zwei große, weitgetrennte Augenflecke und besaßen einen vor der Spitze aufgetriebenen Bohrstachel. Nöller findet diese Cercarie in der Literatur nicht beschrieben, aber nahe verwandt mit der von Looss (1894) mit Vorbehalt zu dem Fischtrematoden *Allocreadium* (*Distomum*) *isoporum* in Beziehung gebrachte *Cercaria isopori* aus der Muschel *Cyclas rivicola* Leach. Eine Reihe schöner Mikrophotographien der Sporocysten, Redien und Cercarien, welche Nöller in der Erbsenmuschel fand, sind in seiner Arbeit: Zur Kenntnis der Tierwelt von Schafränken, der Liebringer Mulde (Deube) und des Döllstedter Kessels bei Stadtilm in Thüringen (1925) D. T. W. Bd. 33, Nr. 46, S. 795—798, veröffentlicht. Der Umstand, daß die Cercarie einen Bohrstachel besitzt, läßt Nöller vermuten, daß die Cercarie eines zweiten Zwischenwirtes (Hilfswirt Looss 1894, Transportwirt Fülleborn 1922) bedarf. Nach verschiedenen fehlgeschlagenen Versuchen mit Flohkrebse gelang ihm die Infektion einer Büschelmückenlarve (*Chironomus*). Weitere mit verschiedenen Insektenlarven vorgenommenen Infektionsversuche hatten noch bei einer Larve von *Corethra plumicornis* Erfolg. Leider setzte der Herbst der Beschaffung weiterer geeigneter Larven ein Ziel. Doch ist Nöller augenblicklich damit befaßt, die Versuche im großen wieder aufzunehmen. Er benennt die von ihm gefundene Cercarie vorläufig *Cercaria arhopalocerca* und hält ihre Zugehörigkeit zu *Dicrocoelium lanceolatum* vorläufig für äußerst wahrscheinlich.

Da die gelegentlich der verschiedenen Leberegelepidemien angestellten Beobachtungen ergeben haben, daß die wirtschaftliche Bedeutung des kleinen Leberegels verglichen mit der des großen verschwindend gering und praktisch fast belanglos ist, beschäftigen sich die später folgenden Kapitel dieser Zusammenstellung vorwiegend mit dem großen Leberegel.

#### d) Andere europäische und exotische Leberegelarten.

Ebenso wie der kleine Leberegel scheiden auch verschiedene andere in Europa die Leber von Nutztieren besiedelnden Trematoden, sowie die anderer Erdteile für die folgenden Darstellungen aus. Doch sollen der Vollständigkeit halber die wichtigsten Arten Erwähnung finden.

Der große afrikanische Leberegel (*Fasciola gigantica* Cobbold 1856) ist schlanker und viel länger als der große Leberegel (bis 75 mm). In manchen Gebieten Afrikas (Südafrika) wird er bei Rind, Büffel, Schaf, Ziege, Giraffe und selten beim Menschen angetroffen. Als Zwischenwirt dient ihm die Schlammsehnecke *Isidora* (*Limnaea*) *natalensis* und *Pysopsis africana* nach Porter 1920.

Der große amerikanische Leberegel [*Fascioides magna* (Bassi 1875), Syn. *Distomum texanicum* Francis 1891, *Distomum texicanum* Leuckart 1892, *Fasciola carnosa* Hassall 1891 = *Fasciola americana* Hassall 1891] ist gleichfalls größer als der gemeine europäische Leberegel (45—73 mm Länge) und von viel plumperer Gestalt. Daß der Egel auch in Europa eingeschleppt werden kann und hier Verbreitungsmöglichkeiten findet, beweisen die Befunde Bassis 1875 in Italien. Den Zwischenwirt kennt man noch nicht.

Der Katzenleberegel [*Opisthorchis felinus* (Rivolta 1885) = *Distoma conus* Gurlt 1831 = *Distomum felinum* Rivolta 1885], in Form und Größe dem Lanzettegel ähnlich, wird gefunden bei Katze, Hund und Mensch in Gegenden, in denen Fische in rohem Zustand genossen werden. Der erste Zwischenwirt, wahrscheinlich eine Schnecke, ist noch unbekannt. Als zweiter Zwischenwirt funktionieren Fische, in deren Muskulatur die Larven sich verkapseln. Dem Katzenleberegel nahe stehen das seltenere *Pseudamphistomum truncatum* (Rudolph 1819) und *Pseudamphistomum danubiense* (Ciurea 1915).

Der chinesische Leberegel [*Clonorchis sinensis* (Cobbold 1875) = *Distoma sinense* (Cobbold 1875) = *Clonorchis endemicus* (Baelz 1875)] ist in Ostasien beheimatet und wird gefunden bei Schwein und Mensch, seltener bei Hund und Katze. In der Gestalt ist er dem Lanzettegel ähnlich, mißt aber 13—19 mm Länge und 3—4 mm Breite. Als ersten Zwischenwirt hat er Schneckenarten (*Bythinia striatula* var. *japonica* und vielleicht *Melania libertina*). Das zweite Zwischenwirtstadium verbringt er in der Muskulatur karpfenähnlicher Fische (*Pseudorasbora parva*, *Leucogobia*-Arten, *Carrassius auratus* und andere Gattungen und Arten).

*Amphistomum explanatum* (Creplin 1847) bewohnt die Gallenwege asiatischer Wiederkäuer und ist von den bisher beschriebenen Arten dadurch unterschieden, daß seine beiden Saugnapfe an das Vorder- und Hinterende seines Körpers gerückt sind. Sein Zwischenwirt ist unbekannt.

Nur gelegentlich und seltener gefunden werden: *Metorchis albidus* (Braun 1893) bei Katze, Hund und Schwein, *Microtrema truncatum* (Kobayashi 1920) beim Schweine, *Metorchis complexus* (Stiles und Hassall 1894) bei der Katze, *Opisthorchis pseudofelineus* (Ward 1901) bei der Katze, *Opisthorchis pseudofelineus* Ward 1901 bei der Katze, *Opisthorchis (Amphinerus) noverca* (Braun 1902, 1903) beim Menschen, *Opisthorchis conjunctus* (Cobbold 1860) bei dem amerikanischen Fuchse, *Paropisthorchis caninus* (Bakker) bei indischen Straßenhunden, *Fasciolopsis jacksonii* (Cobbold 1869) beim indischen Elefanten, sowie *Fasciolopsis rathouisi* (Poirier 1887) beim Schweine usw.

Ebenso finden sich in den Gallenwegen der Vögel verschiedene Saugwurmarten, besonders aus der Familie der *Dicrocoeliidae*, so bei der Haus- und Stockente, *Opisthorchis simulans* (Looss 1896) und *Metorchis Xanthosomus* (Creplin 1846). Schließlich wird auch noch die in den Venen der Leibeshöhle der Ente lebende *Bilharziella polonica* (Kowalewski 1895) gelegentlich in der Gallenblase dieses Tieres angetroffen.

## B. Schadwirkungen der Leberegel.

Wenn auch das Vorkommen des kleinen Leberegels (*Dicrocoelium lanceolatum*) an Häufigkeit hinter dem des großen Leberegels (*Fasciola hepatica*) nur wenig zurücksteht, ist doch die gesundheitliche und wirtschaftliche Bedeutung des kleinen Leberegels verglichen mit der des großen verschwindend gering. Die geringere Größe des Schmarotzers, sowie das Fehlen des für den großen Leberegel charakteristischen Stachelkleides bedingt die Entstehung weniger einschneidender pathologischer Veränderungen. Wenngleich seine Anwesenheit katarrhalische Veränderungen der Gallengangsschleimhaut und Verdickung der Gallengangswanderungen zur Folge haben kann, wird sie außer in den seltenen Fällen massenhaftesten Auftretens für die Gesundheit der Wirte praktisch so gut wie nie verhängnisvoll. Dementsprechend befassen sich die folgenden Abhandlungen vorwiegend mit den durch den großen Leberegel in unserer deutschen Nutzviehhaltung hervorgerufenen Schadwirkungen.

### a) Gesundheitliche Schadwirkungen des großen Leberegels.

#### 1. Ansteckung der Nutztiere.

Fast immer erfolgt die Ansteckung unserer praktisch in erster Linie in Frage kommenden Schafe und Rinder bei Gelegenheit des Weideganges, sei es, daß sie beim Fressen von Futter auf Überschwemmungsgebieten, auf feuchtem, schneckenhaltigem Grunde oder durch Trinken an von Schnecken bewohnten Wasserstellen oder Viehtränken Leberegelcysten oder infizierte Leberegelschnecken in ihren Verdauungskanal aufnehmen. Im allgemeinen wird das Vorkommen der Distomatose bei Schafen häufiger beobachtet als bei Rindern. Den Grund

hierfür vermutet Railliet darin, daß die Leberegelcysten hauptsächlich an den untersten Blättern der Gräser sich anhaften und daß diese untersten Blätter von Schafen mit Vorliebe gefressen werden, während die Rinder mehr die hochstehenderen Pflanzenteile fressen. Er sieht auch die Ursache der im Herbst auftretenden besonders starken Invasionen in der in dieser Jahreszeit bestehenden Niedrigkeit des Graswuchses. Diese Anschauung unterstützen Humble und Lush, die beobachteten, daß Schafe, welche mit einem kurzen Unterkiefer, einer sog. Schweinsschnauze behaftet sind, nur die Spitzen der Gräser abkneifen können und deswegen vor der Infektion bewahrt bleiben. Einer Infektion außerhalb des Stalles ausgesetzt ist aber nicht nur das Weidevieh, sondern auch als Zugtiere verwendete oder zum Zwecke des Handels über Land getriebene Tiere, sofern sie Gelegenheit haben, unterwegs verseuchtes Futter oder Trinkwasser zu sich zu nehmen. Es ist aber auch bei nur im Stalle gehaltenen Tieren die Möglichkeit schwerer Infektion gegeben, wenn sie Grünfutter zu fressen erhalten, welches mit Leberegelcysten verseucht ist, oder frisches, mangelhaft getrocknetes Heu aus verseuchtem Gebiet.

Orth fand im stark verseuchten Gebiete die niederen Blättchen von Klee, Moosdistel, Braunelle, Herbstzeitlose, Löwenzahn usw. je mit bis zu 20 Stück stecknadelkopfgroßer ziemlich festhaftender System versehen und beobachtete, daß solches feuchteingebrachtes Futter bis Ende April schädlich blieb. Das Unschädlichwerden des Futters hält er dann für gegeben, wenn die besagten Cysten bei leichtem Darüberstreichen sich ablösten. Für Schweine fand er solches Futter auch dann infektiös, wenn es neben anderen Nahrungsmitteln nur als Streu verwendet wurde. Gebrüht erwies es sich unschädlich.

Die Verfütterung von vollkommen trockenem Heu hält Nöller für ungefährlich, weil es wiederholt gelang, aufgestallte Viehbestände bei guter Trockenfütterung selbst in gefährdetsten Gebieten leberegelfrei zu halten. Wenn demnach auch mit der Möglichkeit längeren Amlebenbleibens staubstrockener Cysten im Heu nicht gerechnet zu werden braucht, muß dennoch vor nicht ganz trockenem Heu, sowie auch vor solchem gewarnt werden, das Leberegelschnecken enthält, weil, wie bekannt, letztere eingetrocknet Wochen oder vielleicht Monate hindurch am Leben bleiben und in ihrer immerhin noch feuchten Leibesmasse eingekapselte Cercarien infektionstüchtig zu erhalten vermögen.

Die Hauptmöglichkeit für die Infektion liegt im Laufe des Sommers und Herbstes. Besonders ausgebreitete Epicootien haben ihren Ursprung fast immer in diesen Jahreszeiten. Dementsprechend fallen die meisten Erkrankungen in die Herbst- und Wintermonate (Oktober bis März). Nach den Beobachtungen Friedbergers und Schapers ist die Möglichkeit der Aufnahme von Leberegelbrut durch unsere Schafe und Rinder zu allen Jahreszeiten und natürlich auch bei denselben Tieren zu wiederholten Malen möglich. Invasionen, die so stark sind, daß sie schwere Erkrankungen erzeugen, erfolgen aber, wie gesagt, meist in bestimmten Jahreszeiten, so in trockenen Jahren im Herbst, in nassen Jahren außerdem auch schon im Sommer. Jahre, in denen das Auftreten von Leberegeln bei unseren Nutztieren und von Leberegelbrut in der Außenwelt (meist durch hohe Niederschlagsmengen) besonders zahlreich erfolgt, heißen Leberegeljahre. Solche Leberegeljahre waren 1743, 1744, 1753, 1812, 1816, 1817, 1830, 1854, 1862, 1873 (Elsaß), 1876 (Slavonien), 1882, 1889 (Ungarn),



1891, 1897, 1898, 1910/11, 1924/25. Der Verfasser möchte an dieser Stelle Gelegenheit nehmen, die heute (1926) sehr aktuelle Frage zu streifen, ob wir entsprechend dem niederschlagsreichen Wetter des Jahres 1926 im folgenden Jahre besonders schwer unter Leberegelschäden zu leiden haben werden. Seiner Meinung nach ist natürlich diese Möglichkeit vorhanden. Es ist aber auch unter Berücksichtigung der zunehmenden aktiven und passiven Immunisierung unserer Viehbestände durch die starken Infektionen der Jahre 1924/25, sowie der erfahrungsgemäß jeder Massenausbreitung von Parasiten folgenden Degenerierung dieser Organismen die gegenteilige Vermutung nicht ganz ungerechtfertigt. Das Auftreten der meisten Erkrankungen in den Herbst- und Wintermonaten hat die Schafbestände betreffend seinen Grund u. a. in den Verhältnissen des Weideganges, der im Sommer in der Regel in den Bergen, im Herbst aber nach dem zweiten Grasschnitte auf den tiefer gelegenen Wiesen zu erfolgen pflegt. In den im Verlaufe des Frühjahrweideganges mit leberegeleierhaltigem Schafkote infizierten geeigneten Stellen der Bergweiden entstehen im Sommer große Mengen reifer Wurmlarven. Weiterhin werden, wie erwähnt, nach der Grummeternte Leberegelcysten aufgenommen (Spätsommer und Herbst), aus denen binnen 3 Monaten innerhalb der angesteckten Schafe erwachsene Egel sich entwickeln. Dementsprechend fällt bei so geweideten Schafherden der Höhepunkt der Erkrankungen in die Wintermonate, welcher Umstand in der Bezeichnung Winterfäule, Winterblutarmut zum Ausdruck kommt. Da während des Winters weniger Gelegenheit zur Aufnahme von Brut gegeben ist und infolge der veränderten zuträglicheren Ernährung, pflegen mit Beginn der Frühjahrweide die Erkrankungen nachzulassen (Nöller). Sicherlich stellt auch, wie schon erwähnt, das Eintreten von Überschwemmungen durch Verschleppung von Schnecken und Leberegelbrut auf sonst nicht gefährdetes Gebiet eine Quelle der Ansteckung dar, doch gibt sie nach Nöller selten Anlaß zu schwerer Invasion, weil die Gelegenheit zur Aufnahme großer Mengen von Leberegelbrut auf einmal nur selten dabei gegeben ist.

Wiederholt wurde beobachtet, daß neugeborene Tiere schon von Leberegeln befallen waren, welche bei Gelegenheit der Ansteckung der Muttertiere auf dem Wege über die Gebärmuttergefäße die Leber des Fetus erreicht haben müssen (intrauterine oder placentäre Invasion). Neuerdings fand wieder Orth bei mehreren kaum 14 Tage alten Kälbern ausgewachsene Leberegel. Derselbe berichtet weiterhin, daß eine Ziege ein lebendes und ein totes Zicklein geworfen habe. Auf der haarlosen Haut des letzteren fand er ausgewachsene Leberegel, „daß es nur so wimmelte“.

Sobald lebende Leberegelcysten in den Magen geeigneter Wirtstiere gelangt sind, wird dortselbst ihre Schutzhülle verdaut. Vom Darne aus erreicht dann der junge Leberegel seinen regulären Endaufenthalt in den Gallengängen der Leber. Der Weg dieser Einwanderung ist noch nicht vollkommen geklärt. Leuckart (1879) vermutete, daß die Einwanderung vom Dünndarm her gallengangaufwärts erfolge, welcher Ansicht sich 1916 Ciurea anschloß und die auch noch 1922 Mukoyana experimentell zu stützen versuchte. Gegen diese Auffassung spricht aber die Tatsache, daß die Leberegel sehr oft auch in Organen gefunden werden, welche mit den zwischen Leber und Darm bestehenden Verbindungskanälen keinen Zusammenhang haben. Ebenso spricht dagegen die

obenerwähnte Tatsache des Vorkommens von Leberegeln in der Leber ungeborener oder neugeborener Tiere. Eine neueste Angabe von R. Behn (1925) sei hier zitiert. Behn fand die Darmlymphknoten eines Schweines bis auf das Doppelte vergrößert. Auf dem Durchschnitt zeigten sie je 5—15 junge Leberegel (1,5—2 mm lang), sowie die feinen rotgefärbten Bohrkanäle dieser Parasiten. Am zahlreichsten waren diese Funde in den vorderen Darmabschnitten. Schon früher beobachtete übrigens Schlegel bei Rindern sogar eine generalisierte Fasciolosis, wobei er alle Lymphknoten des Verdauungstractus, die Darmwand subserös, sowie Leber, Milz, Nieren und Lungen mit zahlreichen gelblichgrünen, nekrotisch käsigen Knötchen von Linsen- bis Bohnengröße besetzt fand, in deren Mitte jugendliche Exemplare des großen Leberegels von 5—8 mm Länge aufgefunden wurden. Weiter beobachtete dieser Forscher Durchwanderung der Uteruscotyledonen einer trächtigen Kuh durch Leberegel und placentäre Invasion der Leber und Lunge des Fetus auf dem Wege der Nabelvene. Leber und Lunge des Kalbes fand er mit erbsengroßen, graugelben bis grauroten, manchmal geschlängeltum Herden besetzt, welche junge Leberegel enthielten. (Weitere Beiträge zu dem Thema lieferten Bloch, Büchli, de Jong, Waldmann u. a.) 1914 vermutete Ssinitzin einen anderen Invasionsweg als den richtigen, nämlich den durch die Bauchhöhle. Diese Auffassung vertraten übrigens auch schon ältere Forscher (Gerlach, May, Spinola u. a.), insofern sie glaubten, daß die Distomen nach Durchbohrung der Magen- und Darmwand von der Außenfläche des Organs her in die Leber eindringen. Aber schon Leuckart trat gegen die Alleingültigkeit dieser Auffassung auf und betont, daß die näheren Umstände von Befunden dieser Forscher den Irrtum ihrer Annahme hätten dartun müssen, so „besonders die Haltung des jungen Wurmes mit dem meist nach außen gerichteten Kopfe, sowie die Größe der Perforationsstellen an der Oberfläche, die den Dimensionen nicht der Einwanderer, sondern der inzwischen herangewachsenen Auswanderer entsprechen“. Eine dritte Anschauung endlich, welche heute wohl am meisten Anhänger besitzen dürfte, ist die von Lutz (1893) und Compes (1922/23) (aber auch von Railliet, Moussu und Henry) vertretene, daß der normale Weg aus dem Darne in die Leber für den Leberegel die Pfortader ist. Dieser Anschauung gemäß wandert der junge Leberegel vom Darne aus durch die Darmwand in die Lebervenen, gerät, von deren Blutstrom getragen, in die Pfortader und fängt dort, wo deren Verästelungen innerhalb der Leber wegen ihrer Feinheit ihn nicht mehr durchlassen, an das Lebergewebe zu durchbohren, bis er auf Gallengänge trifft, innerhalb deren er dann seinen dauernden Aufenthaltsort nimmt. Dieser ja auch bei sehr vielen anderen Entoparasiten unserer Nutztiere beobachtete Invasionsweg dürfte als der regelmäßige und hauptsächlichste angenommen werden. Doch scheint es möglich, daß bei sehr starker Infektion auch der von Ssinitzin vertretene Modus daneben in Erscheinung tritt.

Ssinitzin beobachtete nach künstlicher Ansteckung von Kaninchen Einwanderung junger Distomen durch die Darmwand in die Bauchhöhle und sah sie dortselbst sich von roten Blutkörperchen während 4—14 Tage lang auf der Oberfläche von verschiedenen Organen herumkriechen, vom 4. Tage ab aber sich an der Leberoberfläche sammeln und schließlich in sie eindringen.

Auch die Einwanderung vom Darne her gallengangaufwärts dürfte vielleicht in vereinzelt Fällen möglich sein, wenn junge Leberegel vorbeigleitend

mit dem Kote im Zwölffingerdarm an die Mündung des Lebergallenganges geraten, in dieselbe hineingeschoben werden oder Gelegenheit haben, sich dort festzusaugen.

## 2. Wachstum und Lebensdauer des Leberegels nach der Einwanderung.

Nöller nimmt an, daß das Heranwachsen der jungen Egel in der Leber bis zur Geschlechtsreife und Eiproduktion mindestens 2—3 Monate beanspruche. Genauere Angaben über die Größe heranwachsender Leberegel im Fütterungsversuche finden sich bei verschiedenen Autoren (schon Lutz 1892 beim Meer-schweinchen). Ssinitzin (1914) fütterte Kaninchen mit Cercarien und fand die jungen Leberegel nach 7 Tagen etwa 0,5 mm, nach 10 Tagen etwa 1,0 mm, nach 14 Tagen etwa 1,6 mm und nach 24 Tagen etwa 4,6 mm lang. Railliet, Moussu und Henri hatten schon vorher (1913) 52 Tage nach der Infektion bei einem Lamme junge, noch nicht geschlechtsreife Leberegel von 6—9 mm Länge in den Bohrgängen der Leber gefunden. Bei einem Rind, dessen Ansteking mindestens 6 Wochen früher erfolgt war, fanden sie Leberegel von 4—9 mm Länge.

Wenn die Leberegel in den Gallengängen angelangt sind, so können sie dortselbst eine Lebensdauer von mehreren Jahren erreichen. Viele Beschreibungen der Leberegelkrankheit betonen eine alljährliche Auswanderung der Parasiten im Mai und Juni. In der Lebensdauer des Parasiten könnte aber diese Erscheinung nicht begründet sein. Nöller erklärt die Tatsache, daß sich kranke Schafe tatsächlich in diesen Monaten erholen, einestils mit der guten Weideernährung um diese Jahreszeit, andererseits „vielleicht auch damit, daß die Schafe auf der Weide Pflanzen mit wurmtreibenden Bestandteilen in diesen Monaten des stärksten Pflanzenwuchses aufnehmen“. Thomas (1881) fand für Leberegel eine Lebensdauer von 5 Jahren, Railliet, Moussu und Henry eine solche von nahezu 3 Jahren. Neueste Untersuchungen von Weinland und v. Brand (1926) ergaben, daß in den Lebergallengängen sowohl Egel mit leerem als auch mit gefülltem Darm gefunden werden. Nach Meinung der Forscher wandern die darmvollen Tiere in den Duktus choledochus, cysticus usw., um die aufgenommenen Nährstoffe dortselbst zu verarbeiten (zur Eiproduktion). Nach Verbrauch der von ihnen aufgenommenen Nährstoffe, sollen dann diese Tiere wieder in die Lebergallengänge zurückwandern.

## 3. Pathologisch - anatomische Veränderungen.

α) **Makroskopische Beschreibung.** Durch die in der Leber herumwandernden, nach Gallengängen suchenden jungen Leberegel entstehen zahlreiche grashalm- bis strohhalmdicke geschlängelte rote Bohrgänge, die oft mit Durchbohrungsöffnungen der Leberkapsel in Verbindung stehen, aus denen mitunter der Kopf eines Leberegels zum Vorschein kommt und auf Druck eine schmutzige rote Flüssigkeit herausgepreßt werden kann. Da aus solchen Bohröffnungen der Leber Blut in die Bauchhöhle austritt, können in die Bauchhöhle geratene Leberegel sich dortselbst eine Zeitlang von diesem Blute nähren. Der Aufenthalt solcher Egel in der Bauchhöhle kann das Peritoneum in Entzündungszustand

versetzen. Außerdem wurden apoplektische Todesfälle durch Verblutung in die Bauchhöhle beobachtet (Kitt). Innerhalb des Leberparenchyms verbleibende Leberegel setzen ihre Wanderungen darin fort, bis sie Gallengänge erreichen, innerhalb deren sie schließlich mehr oder weniger seßhaft werden. Werden bei Gelegenheit dieser Wanderungen Äste der Lebervene eröffnet, so können die jungen Distomen mit dem Blutstrom durch das rechte Herz in die Lungen getragen werden. Ein Eintritt in den großen Blutkreislauf ist möglich, wenn die Parasiten nach Eröffnung eines Lungenvenenastes oder durch das etwa offen gebliebene Foramen ovale des Herzens dahin geraten. So erklären sich Leberegelfunde in Muskulatur (Hoffmann und Guerra), Bauchspeicheldrüse, Milz (Ostertag) und an anderen Orten. Bei starker Invasion kann die Anwesenheit solcher verirrter Leberegel in verschiedenen Organen so zahlreich sein, daß man von einer generalisierten Distomatose spricht. (Der Ausdruck Fasciolasis scheint weniger glücklich, weil ja bei solchen Erkrankungen auch der kleine Leberegel gefunden werden kann.) Siehe auch die Befunde Behns und Schlegels S. 282.

Der Höhepunkt der durch die Invasion vollzogenen Schädigung des Leberparenchyms wird nach Kitt 17—21 Tage nach der Infektion erreicht. Dieses Einwanderungsstadium (Stadium *immigrationis*, *congestionis* et *haemorrhagicum*) ergibt unter den Erscheinungen von Hyperämie; blutiger Infiltration und akuter Entzündung das Bild der „*Hepatitis distomatosa acuta*“. Die geschwollene, um mehr als ein Drittel vergrößerte Leber erweist sich als sehr blutreich und brüchig. Die Oberfläche der Kapsel zeigt Blutungen, fleckweise Trübungen und Rauigkeiten und kann sogar mit fibrinösem Exsudat bedeckt sein. Die Grundfarbe des Lebergewebes ist schmutziggrau und gelbbraun. Durch Beimischung von dunkelbraunen bis schwarzen Flecken erhält es das Aussehen von Porphyr (Friedberger). Auf dem Querschnitte findet man subkapsuläre, gangförmige Hohlräume, die mit Blut, zertrümmertem Lebergewebe und jungen, 1—3 mm langen Egel n gefüllt sind. Die portalen Lymphdrüsen finden sich regelmäßig geschwollen, die Pfortaderäste gelegentlich thrombosiert. Späterhin findet man auch schon die Gallengänge erweitert, mit trüber, blutiger Galle gefüllt, mit punktförmigen Blutungen behaftet und von Egel n besiedelt. Ein Teil der ins Leberparenchym geratenen Parasiten, der keine Gallengänge auffindet, scheint darin nach einiger Zeit abzusterben. Jedenfalls findet man späterhin Leberegel fast nur in den Gallengängen, woselbst sie in den engeren Partien hintereinander röhrenförmig eingerollt, in den weiteren zu Klumpen geballt angetroffen werden. Frenkel und neuerdings Bernard beobachteten frische Leberdistomatose bei Schweinen und fanden dabei neben serofibrinöser Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle bindegewebige Rauigkeiten der Leberoberfläche sowie subkapsuläre hanfkorn- bis haselnußgroße, scharf umschriebene Knötchen mit bindegewebiger Kapsel und eingeschlossener, schleimigeitriger, blutig gefärbter oder talgartig schmieriger Masse, die je ein 1 mm langes Leberegelexemplar in lebendem oder totem Zustande enthielt.

Die Intensität der im Verlaufe des Einwanderungsstadiums dem Lebergewebe zugefügten Verletzungen sowie die Anwesenheit der Schmarotzer läßt den krankhaften Zustand des Organs längere Zeit fortbestehen. Wenn auch die Hyperämie zurückgeht und so die Leber eine blässere Farbe erhält, so bedingt andererseits die starke einsetzende Bindegewebszubildung auch ihre Verhärtung. Das

Organ tritt in das Stadium indurationis und zeigt das Bild der Hepatitis distomatosa indurativa (Kitt). Auf der Kapsel sieht man in diesem Stadium bindegewebige Trübungen, graurote, granulöse Filamente und schwarze bis schieferfarbene Hämorrhagien. Beim Durchschneiden knirscht das verhärtete Organ, außerdem erfährt es durch die starke Bindegewebszubildung eine bedeutende Vermehrung seines Gewichtes und Volumens (beim Rind bis zu 20 kg Gewicht, bis zu 1 m Länge,  $\frac{1}{2}$  m Breite und  $\frac{1}{4}$  m Dicke). Gleichzeitig wird durch die Masse



Abb. 6. Verdickte Gallengänge der Leber.



Abb. 7. Normales Leberstück zum Vergleich mit Abb. 6.

der Egel sowie durch Gallestauung das Lumen der Gallengänge bis auf das 3- bis 6fache (bis Fingerdicke) entweder in gleichmäßigem Verlaufe oder in Form einzelner, sackartiger Ausbauchungen erweitert.

Da von den eingewanderten Leberegeln auf die Wand der Gallengänge durch mechanische und chemische Reizung entzündungserregender Einfluß ausgeübt wird, gerät die Schleimhaut der Gallengänge in den Zustand katarrhalischer Erkrankung. Gleichzeitig mit der Schleimhaut erkrankt dann auch die Wandung, so daß innerhalb derselben massige Neubildung von Bindegewebe anhebt, welche die Gallengänge schließlich als fingerdicke, weiße, harte, verästelte Stränge in Erscheinung treten läßt. Beim Durchschneiden erweisen sich solche Gallengangs-

wände oft bis auf 6 mm verdickt und besonders beim Rinde an der Innenfläche inkrustiert: der Inhalt solcher Gallengänge besteht aus Galle, die mit blutig-brauner Schleim- und Zerfallssubstanz sowie mit Distomen und deren Eiern gemengt ist. Sofern die eingewanderten Leberegel durch miteingeschleppte Bakterien die angestaute Galle zersetzt haben oder wenn es sich um Eitererreger handelt, kann der Reiz des Endproduktes den Katarrh des Gallenganges in einen eitrigen verwandeln, so daß die beschriebenen Inhaltsmassen gelbgraue, eiterähnliche Farbe annehmen. Die beschriebene Veränderung der Gallengänge in diesem Stadium bezeichnet Kitt als *Cholangitis catarrhalis et hyperplastica chronica*. Beim längeren Bestehen des ebengenannten Zustandes tritt unter den

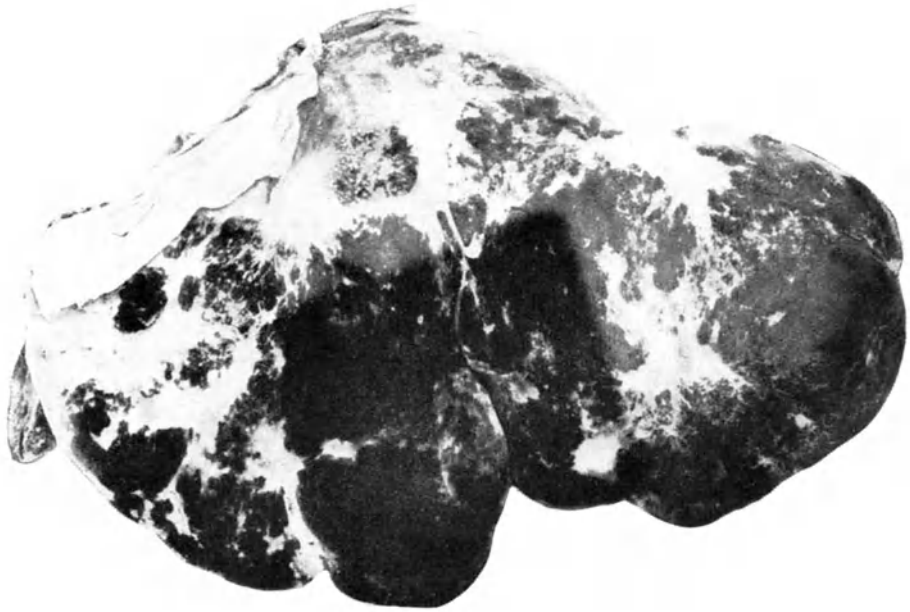


Abb. 8. Leberverhärtung durch Distomatose beim Schaf. (Nach Kitt.)

Erscheinungen der narbigen Retraktion eine Verkleinerung und helle Verfärbung der Leber in Erscheinung. Dabei schreitet die Inkrustierung der inneren Gallengangwand mit kalkigen Niederschlägen oft bis zum Auftreten röhrenförmiger grauer bis brauner Ausgüsse von fester und rauher Konsistenz fort. In diesem Stadium verringert sich die Zahl der in den Gallengängen anwesenden Leberegel sehr weitgehend, sei es, daß sie absterben, aktiv in den Darm zurückwandern oder passiv dorthin befördert werden (*Hepatitis fibrosa retrahens*, *Cholangitis fibrosa petrificans*, Kitt).

Auffallend ist, daß fast stets die linke Leberhälfte (besonders bei Schafen) am stärksten ergriffen ist. Die diesbezüglichen Untersuchungen Marks ergaben stets in den Gallengängen des linken Lappens eine besonders zahlreiche Anwesenheit von Distomen. Bei leichter Distomatose fand er sogar oft die Gallengänge des linken Lappens allein von den Parasiten besiedelt. Nach Kitt, Schaper u. a. soll eine besondere Disposition des linken Lappens für die Erkrankung

dagegen nicht gegeben sein. Nach Anschauung dieser Forscher ist vielmehr sein geringerer Dickendurchmesser und seine plattere Form besonders geeignet, die Veränderungen sinnfälliger zu machen.

Während nach schweren Invasionen beim Rinde die Zubildung von Bindegewebe, wie geschildert, sehr weitgehend sein kann, ist sie beim Schafe selbst in Fällen schwerer und tödlicher Distomatose geringfügiger, die Wanddicke der Gallengänge beträgt höchstens 1—3 mm.

Die Zahl der Leberegel beeinflusst natürlich den Grad der Leberveränderungen. Marek stellte fest, daß bei Rindern, deren Leber 216—244 Leberegel enthielt, makroskopisch nur Erkrankung der Gallengänge, bei solchen mit 276—542 Leberegeln (gemeint ist der große Leberegel) Bindegewebszubildung und -schrumpfung, bei solchen mit mehr als 550 eine vielfache Vergrößerung des Organs vorhanden war. Desgleichen beobachtete er am Schafe bei Anwesenheit von 98 Leberegeln nur Gallengangsveränderung, bei Anwesenheit von mehr als 100 Leberegeln dagegen schon Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Die Zahl der in einer Leber festgestellten Leberegel kann sehr groß sein (1660 beim Rind; Marek, über 1000 beim Schaf; Dupravs). Nöller (1927) betont neuerdings, daß es falsch sei, aus der Stärke der Leberveränderungen auf die Zahl der Parasiten zu schließen [auch (Sodero 1889)].

*Dicrocoelium lanceolatum* trägt nach Marek nicht wesentlich zur Steigerung der distomatösen Veränderungen bei. Er fand immer bei einer bestimmten Anzahl von Exemplaren des großen Leberegels einen entsprechenden Grad der Erkrankung, der selbst durch die Anwesenheit zahlreicher Exemplare des kleinen Leberegels nicht wesentlich beeinflusst wurde. Auf alle Fälle bleiben die durch den Lanzettegel verursachten Veränderungen mehr auf die Gallengänge beschränkt, auch fehlen bei ihrer alleinigen Anwesenheit Ernährungsstörungen der Wirte. Die Zahl der in einem Schafe gefundenen kleinen Leberegel kann mehrere Tausende betragen (Friedberger, Neumann, Marek).

**β) Histologie.** Die bei der Leberdistomatose zu beobachtenden histologischen Befunde ergeben rücksichtlich der Gallengänge zunächst vermehrte Schleimabsonderung aus den Gallengangsdrüsen, sowie Desquamation, Degeneration, Nekrose des Epithels (mitunter bis zu seinem völligen Verschwinden). Gleichzeitig ist Rundzelleninfiltration der Schleimhaut nachweisbar. Zusammenhängend mit dem sekundären Ergriffensein der Gallengangswände sieht man glanduläre Hyperplasie, die gelegentlich den Charakter eines diffusen Adenoms annimmt. Es können aber auch die Drüsen der Wandung ganz oder teilweise zerstört werden. Das Bindegewebe verdickter Wände ist meist stark zellig infiltriert und beherbergt eosinophile Leukocyten in wechselnder Menge. Nach Joest und Felber sind diese in der veränderten Wand größerer und mittlerer Gallengänge nur spärlich. Um so zahlreicher sind sie in den kleinsten, drüsenlosen Gallengängen, die zu klein sind, um Leberegel zu beherbergen, und dementsprechend zwar ein intaktes Epithel, aber dennoch bindegewebige Wandverdickung aufweisen. Wo nur vereinzelte Distomen in den Gallengängen enthalten sind, entstehen die beschriebenen Veränderungen nur an dem bewohnten Stück. Dabei entwickeln sich spindelförmige haselnuß- bis taubeneigroße fluktuierende Erweiterungen, welche die Leberoberfläche vorwölben und nach dem Absterben und Zerfallen der darin enthaltenen Schmarotzer verkalken können (Kühn). Kleinere, im Verlauf der Bohrtätigkeit der Parasiten entstandene Zerstörungsherde des Leber-

parenchyms enthalten Blut gemischt mit Trümmern abgestorbener Leberzellen, gelegentlich etwas Galle, einen jungen Leberegel oder Leberegeleier (Kühn). Später wird die strukturlose, kerntrümmerhaltige Detritusmasse zentral von Riesenzellen, radiärgestellten Fibroplasten, peripher von jungem Bindegewebe, welches zahlreiche Lymphocyten und eosinophile Leukocyten enthält, umlagert.

Von den veränderten Gallengängen auf das benachbarte Interstitium der Leber übergreifend verursacht die chronische Entzündung den von Joest als Cirrhosis distomatosa bezeichneten Zustand. Dieses Übergreifen der chronischen, katarrhalischen Cholangitis auf das Lebergewebe als Hepatitis interstitialis chronica beginnt nach der Ausbildung der Wandverdickung der Gallengänge und führt schließlich dazu, daß die verdickte Wand der Gallengänge und das von ihr (speziell von der Glissonschen Kapsel) ausgehende, gewucherte, interlobuläre Gewebe eine zusammenhängende Bindegewebsmasse bilden. Bei Gelegenheit der interlobulären Bindegewebswucherung gehen die Randzellen der Läppchen teils durch Druckatrophie zugrunde, teils vollziehen in das Innere der Läppchen vorstoßende Bindegewebskeile Aufteilung der Läppchen und fortschreitenden Untergang der Leberzellen. Nach Ravenna besteht in der mitergriffenen Wand der Blutgefäße Periarteriitis und Periphlebitis sowie auch Mesarteriitis und Mesophlebitis. Der Zellreichtum des gewucherten Bindegewebes ist beträchtlich. Neben zahlreichen eosinophilen Zellen beherbergt es Mastzellen und Plasmazellen sowie herdförmig oder diffus auftretend Lymphocyten. Schließlich findet man noch in den regellosen Gallengangswucherungen des vermehrten Zwischenläppchengewebes mit gelbem Pigment beladene Phagocyten (Joest).

#### 4. Krankheitserscheinungen am lebenden Tier.

Klinisch bemerkbar macht sich der Befall mit Leberegeln erst bei Anwesenheit einer größeren Zahl von Parasiten. Marek nimmt an, daß bei erwachsenen Rindern die Anwesenheit von mindestens 250, bei erwachsenen Schafen die von mindestens 50 großen Leberegeln nötig ist, während bei Jungtieren auch eine schwächere Invasion schon klinisch zum Ausdruck kommen kann. Eine gewisse Gefahr und Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes bildet natürlich schon bei massenhafter frischen Invasion der Moment der Einwanderung in die Leber, bei welcher Gelegenheit, wie schon bemerkt, Entzündungen des Peritoneums, welche von Fieber begleitet sind, sowie auch apoplektische Todesfälle durch Verblutung in die Bauchhöhle vorkommen können. Unmittelbar anschließend kann die hämorrhagische Entzündung der Leber reichlichen Blutverlust im Gefolge haben, welcher in Anämie, die sogar schon auf diesem Stadium tödlich verlaufen kann, zum Ausdruck kommt. Im allgemeinen aber beläuft sich der Zeitraum zwischen dem Auftreten der Krankheitserscheinungen auf 17—21 Tage bei der akuten Leberentzündung, auf 1—2 Monate bei der chronischen Leberegelkrankheit (Gerlach, Zürn u. a.). Im Verlaufe der akuten und noch mehr der chronischen Distomatose entwickeln sich infolge von Störungen in Bildung und Abfuhr der Galle, infolge von Anhäufung von Zerfallelementen innerhalb der Leber und in folge von Degeneration dieses Organs Blutungen, Blutarmut, Oligocythämie, Abnahme des Hämoglobingehaltes (Schaper) und allgemeine Ernährungsstörungen des ganzen Organismus. Ikterus wird selten beobachtet. Weiterhin führen durch die verhärtete Leber verschuldete Zirkulationsstörungen



zu Bauch-, Brust-, Herzbeutelwassersucht und wassersüchtigen Veränderungen des Fleisches und des Knochenmarkes. Neben der durch ihre Bohrtätigkeit und Bestachelung bedingten mechanisch-traumatischen Schädigung eignet den Leberegeln auch eine toxische, insofern sie Sekrete abgeben, welche hämolytische Fähigkeit besitzen (Guerrini, Weinland u. a.). Leeb fand die Trockensubstanz von Leberegeln zusammengesetzt aus 63% Eiweiß, 10% Fett, 20% Glycogen und einer Reihe von proteolytischen, fettspaltenden und glycolytischen Fermenten. Nach Leeb beruht der Stoffwechsel des Leberegels im wesentlichen auf anoxybiotischen, vorwiegend fermentativen Prozessen, in deren Verlaufe unvollständig abgebaute Produkte, und zwar hauptsächlich in Gestalt von freien Fettsäuren zur Ausscheidung kommen. Nach Weinland und v. Brand (1926) gewinnt *Fasciola hepatica* „ähnlich wie *Ascaris* (Weinland) die für seinen Lebensablauf nötige Energie durch einen Gärungsprozeß, in dem das Glykogen in Fettsäure, CO<sub>2</sub> (und H<sub>2</sub>O?) gespalten wird.“ Subcutane und intravenöse Injektion von Leibessubstanz und Ausscheidungen der Parasiten ergab bei Hunden und Kaninchen Fieber, Freßunlust, Mattigkeit sowie Abnahme der Zahl der roten Blutzellen. In vitro wirkt die Leibessubstanz nicht, die Ausscheidungen nur schwach hämolytisch. Lokal wurde Rötung und Schwellung der Bindehaut des Kaninchenauges sowie Schmerzen und starkes Ödem an den Injektionsstellen von Leeb beobachtet. Eine weitere Möglichkeit toxischer Wirkung entsteht durch das Absterben von Leberegeln innerhalb des Tierkörpers, im Verlaufe dessen die erwähnten Giftstoffe in vermehrtem und vielleicht noch ungünstiger veränderten Zustande zur Resorption gelangen. Schließlich kann auch das fort-dauernde Freiwerden von Eiweiß Schädigungen des Wirtsorganismus erzeugen—Eiweißkachexie (Leeb).

Im allgemeinen machen Schafe 1—2 Monate nach der Infektion noch einen gesunden Eindruck. Es tritt aber doch, wie gesagt, bei einigen Tieren schon während dieser Zeit niedriges Fieber, Mattigkeit, Schwäche, Appetitmangel, Druckempfindlichkeit der Lebergegend (Marek), Palpierbarkeit des hinteren Leberrandes, Vergrößerung der Leberdämpfung (Spinola) und nachweisbare Anämie (Schaper) auf. Bei der chronischen Form fällt zunächst ins Auge die zunehmende Abmagerung und das Brüchigwerden der Wolle, welche besonders an den Brustseiten von selber ausfällt oder leicht ausgezogen werden kann. Allgemeine Blässe der Schleimhäute und der Haut (selten Fieber und Gelbsucht), Appetitmangel und gelegentlicher Durchfall leiten über zum Auftreten kalter Ödeme an den Augenlidern, unter der Augenbindehaut, im Kehlgange, an der Brust und am Unterbauch. Die Veränderungen der Augenschleimhäute betreffend sagen die Schäfer, „das Schaf gibt keine Augenprobe, es feuert nicht“ (Nöller). Die vom Kinnwinkel bis zum Kehlgange sich hinziehenden weichen, teigigen Ödeme, die abends nach dem Weidegange am deutlichsten sichtbar werden, nachts über aber meist zurückgehen oder ganz verschwinden, nennen sie „Wasserkropf, Wasserbart, Wasserbeule, Wasserbeutel“. Im weiteren Verlauf tritt Wassersucht der Bauch- und Brusthöhle mit in Kachexie übergehender Abmagerung in Erscheinung, welche den Tod durch Erschöpfung herbeiführt. Bei älteren, kräftigen und gut genährten Tieren kommen gelegentlich auch bei stärkerer Invasion Fälle von Selbstheilung vor, doch bleiben solche Tiere oft lange Zeit Leberegelausscheider. Bei der Ziege sind die Erscheinungen der Leber-

egelkrankheit den für das Schaf beschriebenen ähnlich. Rinder erweisen sich als widerstandsfähiger gegen die Invasion, so daß sie oft selbst nach stärkerem Befall keine auffälligen Krankheitserscheinungen zeigen. Die für das Schaf beschriebenen ödematösen Schwellungen sind beim Rinde selten, häufiger allgemeine Ernährungsstörungen, viel häufiger auch die Fälle von Selbstheilung. Zugrunde zu gehen pflegt hauptsächlich Jungvieh nach stärkster Invasion.

##### 5. Diagnose der Leberegelkrankheit.

Die geschilderten, bei der Leberegelkrankheit auftretenden klinischen Erscheinungen sind nicht streng charakteristisch. Es werden besonders durch verschiedene andere Entoparasiten (Magen-, Lungen-, Bandwürmer) oft sehr weitgehend ähnliche Erscheinungen verursacht. Gestützt wird die Diagnose durch die Zerlegung geschlachteter oder verendeter Tiere sowie durch den mikroskopischen Nachweis von Leberegeleiern im Kot. Zu bedenken ist dabei, daß eingewanderte, junge Leberegel in der Zeit zwischen ihrer Einwanderung und dem Geschlechtsreifwerden schon sehr schwere gesundheitliche Schädigungen verursachen können, aber ihre Anwesenheit noch nicht durch Eiausscheidung verraten. Zur mikroskopischen Untersuchung des Kotes auf Leberegeleier empfiehlt Marek das Umrührverfahren nach Pataki. Dabei verrührt man mit Wasser normalen Rinderkot im Verhältnis von 1:2, dünnbreiigen Kot im Verhältnis von 1:1 (dünnflüssiger Kot bedarf keiner Wasserzugabe). Die so vorbereiteten Kotproben werden in einem beliebigen Gefäß mit einem Glasstabe umgerührt, bis die Verteilung eine sehr gleichmäßige geworden ist. Mit einer Pipette entnimmt man unmittelbar nach dem Umrühren eine kleinere Menge des Materials, bringt einen kleinen Tropfen auf einen Objektträger und mustert unter Deckglas seinen Inhalt. Vor jeder weiteren Entnahme von Material aus der vermengten Kotprobe ist erneut gut umzurühren, da sehr rasch Sedimentierungen eintreten. Sofern es sich darum handelt, die ungefähre Stärke der Invasion durch Zählung der Wurmeier zu erkennen, empfehlen Marek und Pataki beim Rinde die Durchschnittszahlen von 10, bei anderen Tieren die von 5 Präparaten zugrunde zu legen. Die von Kofoid und Barber eingeführten, von Fülleborn, von Homaier und Taube, ganz besonders aber von Nöller und Otten vervollkommenen Kochsalzanreicherungsverfahren eignen sich für den Nachweis von Leberegeleiern nicht. Das Patakische Umrührverfahren genügt übrigens für die praktische Diagnose vollständig. Auf Grund eingehender Untersuchungen in der Budapester Klinik stellten Marek und Pataki fest, daß beim Rind eine Durchschnittszahl von 6 Eiern von *Fasciola hepatica* in 10 Präparaten einer Durchschnittszahl von je 100 Leberegeln entspricht, auf welche Menge bei Schaf und Ziege ein Durchschnittsfund von je 17,5 Eiern in 5 Präparaten schließen läßt (nicht immer völlig sicher nach Nöller (1927). Bei gleicher Versuchsanordnung allerdings mit geringerer Beständigkeit des Zahlenverhältnisses entsprechen beim Schafe je 2 Eier des kleinen Leberegels einer Anwesenheit von 100 geschlechtsreifen Individuen von *Dicrocoelium lanceolatum*. Serodiagnostische Methoden (vor allem die Komplementbindungsprobe) wurden von Weinberg u. a. als verwendbar bezeichnet, doch kommen sie wegen ihrer Umständlichkeit gegenüber der einfachen und raschen mikroskopischen Untersuchung auf Wurmeier praktisch kaum in Frage.

## 6. Prognose der Leberegelkrankheit.

Sofern schwere Symptome der Krankheit bei Schafen oder Rindern (deutliche Kachexie oder ausgedehnte Leberverhärtung) in Erscheinung treten, gestaltet sich die Vorhersage ungünstig, besonders dann, wenn keine Möglichkeit besteht, eine zweckentsprechende Behandlung einzuleiten. Durch solche Behandlung können aber in vielen Fällen auch recht schwerkranke Tiere noch gerettet werden. Schlecht genährte, aus Inzucht hervorgegangene, nebenbei noch anderweitig erkrankte (Lungenwurm-, Magenwurm-, Bandwurmseuche usw.) und Jungtiere sind besonders gefährdet. Rinder erweisen sich, wie schon erwähnt, widerstandsfähiger als Schafe und Ziegen.

### b) Wirtschaftliche Schädlichkeit der Leberegel.

#### 1. Durch Leberegel verursachte Viehverluste.

Im Verlaufe ausgesprochener Leberegeljahre (s. S. 280) erreichten die Verlustzahlen unter den Nutztierbeständen oft eine solche Höhe, daß die Existenz ganzer Zuchten und Zuchtgebiete ernstlich in Frage gestellt wurde. So verendete im Jahre 1873 ein Drittel des Schafbestandes in Elsaß-Lothringen. In England beträgt der durchschnittliche jährliche Schafverlust durch Leberegel eine Million Tiere. In den nördlichen Gegenden Ungarns ging 1889 in 2 Bezirken fast der ganze Schafbestand zugrunde. In Polen sind im Jahre 1891 in einzelnen Gegenden 50—90% der Schafe, in Slawonien 1876 40% der Rinder zugrunde gegangen. Auch in Deutschland war die Leberegelkrankheit stets heimisch und forderte an manchen für die Entwicklung der Leberegelbrut geeigneten Orten zahlreiche Viehopper. So verendeten nach Schorr im Glonnale 1900—1905 in manchen Jahrgängen und manchen Ortschaften 50—80% des Jungviehbestandes an Leberegelseuche. Besonders verheerende Ausmaße erreichte die Krankheit für Deutschland zuletzt in den Jahren 1924/25. Die dabei anfallenden Viehverluste waren so beträchtlich, daß sogar das im allgemeinen in Deutschland schwer bewegliche Interesse für tierparasitäre Krankheiten der Nutztiere einigermaßen mobilisiert wurde, was in der Behandlung durch die Tagespresse und in den Arbeiten der Parlamente zum Ausdruck kam.

#### 2. Schädigung der Nutzleistungen unserer Viehbestände durch Leberegelseuche.

Außer dem sinnfälligsten Schaden, den unsere Viehbestände durch Todesfälle oder Notschlachtungen erleiden, erfährt der Besitzer verseuchter Bestände noch eine beträchtliche Verminderung der Nutzleistung seiner erkrankten Tiere. Auf Grund der weiter oben gezeigten pathologisch-anatomischen Veränderungen lebenswichtiger Organe sowie im Zusammenhange mit den beschriebenen Ernährungsstörungen (Blutarmut, Abmagerung, Schwäche) leidet Arbeitsleistung, Zuchtwert, Wolleproduktion, Milcherzeugung und Fleischbeschaffenheit. Letzteres gilt besonders in den Fällen, wo hochgradige Abmagerung und wasser-süchtiger Zustand des Fleisches dieses für den menschlichen Genuß ungeeignet machen. Aber selbst in den Fällen, wo eine so weitgehende Verschlechterung dieses Nutzproduktes nicht stattgefunden hat, müssen oft durch die Fleisch-

beschau die ganzen Lebern oder größere Teile dieses dem Muskelfleisch gleichwertigen Organes dem menschlichen Genusse entzogen und beseitigt werden. So mußte in den Jahren 1906/18 beim Schafe in Deutschland jede 20. Leber, beim Rinde jede 40. wegen Massenbefalls vernichtet werden. Opel veröffentlichte die Statistik des Münchners Schlachthofes betreffend Vernichtung von Lebern wegen Leberegelbefall in den Jahren 1924/25. Nach ihm wurden im März 1925 26,6% aller Rinderlebern und 49,9% aller Schaflebern beanstandet. Für den Schlachthof Nürnberg fand Zagemeyer in der Zeit vom 1. Januar bis 31. Juli 1925 mit Leberegeln behaftet vom Großvieh 29,5% und von Schafen 71,0%. Als minderwertig oder genußuntauglich wurden in dieser Zeit erklärt (die ganzen Tiere) 1,16% des Großviehs und 15% der Schafe. Vom Schlachthofe Sofia berichtet Nörr einen Leberegelbefall der Rinder mit 82%, der Büffel mit 86% und der Schafe mit 79%. Lebern werden dort, selbst wenn der Befall nur ein ganz schwacher ist, stets als Ganzes beseitigt.

### 3. Forensische Bedeutung der Leberegelkrankheit.

Wirtschaftliche Schädigungen können den Besitzern leberegelkranker Tiere auch bei Gelegenheit des Kaufes und Tausches von solchen erwachsen. Die Leberegelkrankheit bildet im Sinne der kaiserlichen Verordnung vom 27. März 1899 dann einen Hauptmangel, wenn sie zu allgemeiner Wassersucht geführt hat. Als Vertragsmangel oder Gewährsmangel kommt sie nach § 492 des B.G.B. in Frage. Zu beachten ist hinsichtlich der Leberegelkrankheit als Vertragsmangel, daß eine für „Leberegelseuche, Fäule, Anbruch“ usw. übernommene Gewährleistung sich nicht nur auf Schlachttiere, sondern vor allem auf Nutz- und Zuchttiere bezieht. Aber auch bei solchen Sonderverträgen kommen gemäß § 459 B.G.B. nur erhebliche Fälle von Distomatose in Betracht. Vor allem werden sich die Käufer und Verkäufer ganzer Schafherden durch juristisch einwandfreie Festlegung der Kaufs- und Verkaufsbedingungen vor Schaden zu schützen haben und am besten vor dem Abschluß eines Kaufaktes den Gesundheitszustand der fraglichen Herde hinsichtlich Leberegelbefall durch tierärztliche Untersuchung feststellen lassen.

## II. Vorbeugung und Bekämpfung der Leberegelkrankheit.

Nachdem die Biologie des Leberegels und seines Zwischenwirtes, der Leberegelschnecke, wie die kaum eines anderen tierischen Nutzviehschädlings fast restlos geklärt ist, besitzen wir ausreichende Handhaben zur Vorbeugung und Bekämpfung der von ihm verursachten Krankheit. Der Vorbeugungs- und Bekämpfungsplan gestattet die Einschlagung von drei Hauptwegen, von denen jeder einzelne bei energischer Beschreitung praktisch hinreichende Abhilfe schaffen wird, deren Kombination aber sicher das Optimum der erreichbaren Erfolge erzielen läßt. Eine absolute Ausrottung der Leberegelkrankheit unserer Nutztiere wird allerdings deswegen nicht möglich sein, weil das gleichfalls empfängliche Wild (Hirsche, Rehe, Hasen usw.) für das Fortexistieren und die Verbreitung des Leberegels sorgt. Der erste der einzuschlagenden Wege heißt:

### A. Vermeidung der Invasion.

Zur Erreichung dieses Zweckes muß verhindert werden, daß unsere Schafe und Rinder mit Nahrung oder Getränken Cercarien des Leberegels oder Leberegelschnecken aufnehmen, was auf verschiedene Weise erreicht werden kann. Zunächst ist wichtig eine genaue Kenntnis des Gebietes, welches zu Weidezwecken dient oder von dem Nutztviehfutter geerntet wird, sowie der darin befindlichen feuchten Stellen und Wasseransammlungen. Am besten wird man dem Rate Nöllers folgend durch einen tierärztlichen oder zoologischen Sachverständigen, der die Schnecke und ihre Lebensweise gründlich kennt, an Hand einer Karte systematisch alle feuchten Orte und Wasserstellen des Gebietes absuchen lassen, um einen Überblick über die Anwesenheit und Verbreitung der Leberegelschnecke in demselben zu erhalten. Auf Grund der so gewonnenen Kenntnis wird man dann in vorwiegend trockenen Gegenden mit nur wenigen schneckenhaltigen Wasserplätzen die Leberegelschnecke und die durch sie bedingte Gefahr verhältnismäßig leicht gänzlich meiden können. Hirten und Schäfer sind zu belehren, so daß sie auch ihrerseits imstande sind, mehr oder weniger selbstständig zu handeln, wenn Änderungen der Wasserverhältnisse auftreten oder neue Weidegebiete bezogen werden müssen. Außerdem gibt man diesen Personen genaue Marschroute für Aus- und Eintreiben, sowie für den Weideweg überhaupt. Auf solche Weise kann in vorwiegend trockenen Gebieten mit geringstem Kostenaufwand fast alles Wünschenswerte erreicht werden. Wo die erwähnten wenigen Wasserstellen zugleich die einzigen Tränkgelegenheiten bieten, muß man bestrebt sein, an ihnen Vorrichtungen anzubringen, welche die unschädliche Benützung des von ihnen geführten Wassers ermöglichen oder versuchen, die in ihnen befindlichen Schnecken zu vernichten, wovon im nächsten Kapitel die Rede ist. Vielfach können solche Tränkstellen dadurch unschädlich nutzbar gemacht werden, daß man ihr Wasser weiter oben von einem ungefährdeten Ausgangspunkte ab in eine Röhrenleitung faßt und in Tränktröge leitet, die so hoch sind, daß sie mit dem leberegeleierhaltigen Kote der trinkenden Nutztiere nicht verunreinigt werden können und deren Entleerung nach dem Tränken bewerkstelligt werden kann. Schließlich wird man auch in manchen Gegenden dazu übergehen können, die Stalltränkung durchzuführen. Weiterhin trägt zur Vermeidung der Ansteckung bei die Verfütterung von Futter, welches von einwandfreiem Gelände geerntet wurde, sowie die Ungefährlichmachung verseuchten Futters durch Brühen, Silozubereitung und gründliche Trocknung. In besonders stark gefährdeten Gegenden wird man, wenn möglich, versuchen, Futter aus einwandfreien Gebieten einzuführen. Schließlich muß auch dafür gesorgt werden, daß nicht durch leberegeleierhaltigen Kot (Dünger aus Rinder- oder Schafstallungen) immer wieder die Wasserstellen und das sonstige für eine Entwicklung des Schmarotzers günstige Gelände mit Leberegeleiern versorgt werden. Man soll aus diesem Grunde, wo irgendmöglich, den Dünger hochpacken und einige Zeit in diesem Zustande belassen, bis nach Entwicklung einer hinreichenden Erhitzung im Innern des hochgepackten Mistes die Vernichtung der Leberegeleier vollzogen ist. Wo eine Unschädlichmachung der Tränkstellen im oben angedeuteten Sinne aus irgendwelchen Gründen nicht möglich ist, oder wo weite Geländepartien, die als Weide benützt werden müssen, infolge ihres vorwiegend feuchten Charakters eine Vermeidung der Invasion nicht ermöglichen, betritt man den zweiten Weg:

## B. Vernichtung der Jugendformen und des Zwischenwirtes des Schmarotzers in der Außenwelt.

Die Begehung dieses zweiten Weges führt wiederum dort am besten ans Ziel, wo innerhalb eines vorwiegend trockenen Geländes nur einige kleinere Wasserstellen die Brut des Leberegels und seinen Zwischenwirt enthalten. Leuckart empfahl das Einsammeln der Schnecken und ihre Vernichtung oder wenigstens Verminderung durch ihre natürlichen Feinde (Gänse, Enten, Kröten und Frösche). Wo es sich aber um größere Massen der Schädlinge handelt, wird man von solchem Vorgehen keinen besonderen Nutzen erwarten können. Empfehlenswerter ist es schon in kleinen, räumlich begrenzten Wasserstellen durch Ablassen des Wassers, Ausschaufeln, Abfahren und Trocknen des Schlammes unter Wiederholung dieses Vorgehens die Schnecken zu vernichten. Noch besser gelingt dies unter Verwendung chemischer Mittel. Geeignet sind hier große Gaben von Koch- oder Viehsalz, Chlorkalk und Ätzkalk und von gemahlenem Hedrichkali. Von besonderer Bedeutung war ferner die Entdeckung Chandlers (1920), daß Kupfersulfat in einer Verdünnung von 1 : 100 000 bis 1 : 1 000 000 noch schnecken-tötend wirke. Wichtig ist bei Behandlung von Gewässern mit Chemikalien dafür Sorge zu tragen, daß nicht andere im Wasser lebende (Fische) oder zu ihm in Beziehung tretende Nutztiere durch die dem Wasser beigemengten Substanzen geschädigt werden. Wo ausgedehntere Geländestrecken feucht sind und Leberegelschnecken, sowie Leberegelbrut beherbergen, sollte an ein Vorgehen mit dem billigen Kupfersulfat in großem Maßstabe, so wie dies in England bereits geschieht, auch bei uns gedacht werden. Es wäre hier wieder Gelegenheit das Flugzeug, welches bereits zur Bekämpfung anderer tierischer Schädlinge verwendet wurde, zu benützen. Eine weitere Handhabe zur Beseitigung der Schnecke bietet die Trockenlegung feuchten Geländes und solchergestalt die Zerstörung ihrer Brutplätze. Dieses schon von Leuckart vorgeschlagene Vorgehen bewährte sich glänzend im Verlaufe der im Glonntale durchgeführten Bodenmeliorationen (Schorr 1924). In diesem Gebiete, wo, wie schon oben erwähnt, stellenweise und in manchen Jahren 50—80% der Jungtiere verendeten, hat heute nach der Trockenlegung des Gebietes die Leberegelseuche praktisch keine Bedeutung mehr. Da die durch Strom-, Fluß- oder Bachregulierung vielfach erreichbare starke Grundwassersenkung feuchter Niederungen auch sonst im Interesse der Landwirtschaft gelegen ist, soll sie womöglich betätigt werden. Weil aber allerdings meist nur Gelände als Viehweide in Frage kommt, welches wegen seiner sonstigen Wertlosigkeit die Kosten der Meliorationen nicht lohnt, wird man in solchen Fällen das Hauptaugenmerk richten auf die Beschreitung des dritten Weges:

## C. Vernichtung der Leberegel im Körper der Nutztiere.

### 1. Allgemeines.

Der moderne Arzneimittelschatz enthält verschiedene Mittel, mit denen man, richtige Dosierung vorausgesetzt, die Leberegel innerhalb der von ihnen befallenen Nutztiere praktisch so gut wie vollständig vernichten kann. Als Folge dieser Einwirkung kann man die Abheilung von noch nicht zu weit fortgeschrittenen Leberveränderungen erreichen. Es gelingt dies, selbst wenn schon auffällige Ver-

änderungen der Gallengänge vorliegen. Sind aber die Veränderungen sehr hochgradig oder die betreffenden Tiere durch mangelhafte Haltung und Ernährung geschwächt oder liegen, was häufig der Fall ist, gleichzeitig Invasionen anderer gesundheitsschädlicher Schmarotzer (Magenwürmer, Lungenwürmer, Bandwürmer usw.) vor, so wird auch mit diesen Mitteln keine Heilung mehr zu erzielen sein. Innerhalb größerer Bestände oder Herden wird also der beste Erfolg erreicht werden bei rechtzeitiger Anwendung (gleichsam vorbauend) und bei gleichmäßiger Durchbehandlung aller gefährdeten Tiere (nicht nur etwa der schon klinisch kranken). Wo in diesem Sinne die Anwendung von Leberegelheilmitteln gehandhabt wird, stellt sich auch der zweite noch wertvollere Nutzen des Vorgehens ein, die Verringerung der Leberegelkeime in der Außenwelt. In Gegenden, wo mehrere Jahre lang systematisch in dieser Weise vorgegangen würde, wäre ohne Betreiben der Schneckenvernichtung sonach wenigstens theoretisch die von Marek erhoffte Ausrottung der Seuche zu erreichen, wenn nicht in den meisten Gegenden Wild für eine, wenn auch beschränkte, Weiterexistenz der Schädlinge sorgen würde. Aber selbst mit Berücksichtigung dieser Fehlerquelle wird man die ganze Schädlichkeit auf ein sehr geringes Maß von Bedeutung herabdrücken können. Wo so eine vollkommene Gesundung der Tierbestände und des betreffenden Geländes erreicht werden soll, muß mindestens zweimal jährlich der ganze Viehbestand, der durch Weide oder Grünfütterung erhalten wird, mindestens aber die ganzen Schafherden einer Vorbeugung oder Heilbehandlung unterzogen werden. Den Zeitpunkt der Behandlung betreffend ist zu bedenken, daß auch nach Abtötung der Leberegel behandelte Tiere noch mindestens zwei Wochen lang (Marek 1917) beachtenswerte Mengen von Leberegeleiern ausscheiden. Dementsprechend wird die Behandlung am besten jeweils einige Wochen vor Beginn des Weideganges oder des Weidewechsels (Winter oder Frühjahr, sowie Herbst) eingeleitet. Bei Winteraufstallung empfiehlt sich noch eine dritte nach vollzogener Aufstallung.

## 2. Verschiedene Leberegelheilmittel.

Als leberegeltötend wurden bisher hauptsächlich drei Medikamente befunden, nämlich: Zubereitungen des Kamalawurmpulvers, des Wurmfarns (*Aspidium filix mas*), sowie Tetrachlorkohlenstoff.

Durch wirksame Mittel zum Absterben gebrachte Leberegel zeigen in der Regel Verengerung, Einrollung und dunkle gallige Verfärbung der hinteren Körperhälfte (siehe Abb. 9). Bei Behandlung mit Tetrachlorkohlenstoff zeigt sich das Absterben der Würmer in Durchsichtigerwerden, heller Verfärbung und schleimiger Auflösung des Wurmkörpers (Nöller 1926).

Zu allen Zeiten wurden zahlreiche und verschiedene Medikamente auf ihre spezifische Wirkung gegen Leberegel untersucht, so 1884 und 1885 von Grassi und Calandruccio ein *Extractum filicis* bei direkter Einspritzung in die Leber, nachgeprüft 1886 von Perroncito Romagnoli (1903) arbeitete mit Salol, Floris (1907) mit Schwefelkohlenstoff, Alessandri (1908) mit Farnextrakt, Pericaud (1908) mit einer Kombination eines Glucosids und einer Pflanzenessenz, „Distomasine“, Borini (1911) mit Farnextrakt in Verbindung mit Thymol, Gmeiner (1907) mit Filmaron (einer amorphen Substanz aus dem Filixextrakte, die durch Reduktion in Aspidinol und Filixsäure zerfällt). 1911 fanden Raillet, Moussu und Henry unter Aloe, Kalomel, Natriumsalicylat, „Boldo“, Phosphor, Arsenik, Quecksilberphosphoröl, Atoxyl, Arsenobenzol, Trypanblau, Chromfluidextrakt, Brechweinstein und Urotropin nur Farnextrakt für geeignet. Auf der von diesen Autoren gegebenen Vorschrift scheint unter Zugabe von Musennarindenextrakt (Hutya - Marek, 1922) das in Holland von der Firma

F. M. Knoote hergestellte Fasciolin aufgebaut zu sein. Nöller prüfte in neuester Zeit verschiedene von älteren Autoren empfohlene Heilstoffe, so Wachholder, Wermut, Enzian, Kalmus, Rainfarn (*Tanacetum vulgare*), Rhabarber, Farnwurzel, Aloe, Knoblauch, Teer, Terpentinöl und Salz.

Kamalawurmpulver mit Mehl oder Eibischwurzpulver als Pille verabreicht wurde bei entsprechender Dosierung von Marek (1916/17) und Nöller (1926) als hochwirksam beim Schafe befunden, während es beim Rinde versagt. Leider ist die Wirksamkeit des billigen Mittels je nach Herkunft der Droge sehr wechselnd und seine Giftigkeit für geschwächte Tiere oft sehr groß. Nöller gab Kamala mit 40—100 ccm Milch als Schüttelmixtur durch Schlauch direkt in den



Abb. 9. Absterbende Leberegel aus der Gallenblase eines mit einem wirksamen Mittel behandelten Schafes. Zu beachten ist die Verengung, oft Einrollung und dunkle gallige Verfärbung der hinteren Körperhälfte der Leberegel. Neben 13 absterbenden Leberegeln nur ein noch nicht sichtbar geschädigter Egel (noch ganz helles Tier, links am Maßstabe) vorhanden. Original. F. Schmid phot. (Nach Nöller.)

(Hilz, Hacker) haben gezeigt, daß die Anhäufung der wirksamen Stoffe im Blute nicht stark genug ist, um die Leberegel zu schädigen, während in der Galle eine genügend starke Konzentration auftritt. Daß das Übergehen leberegeltötender Stoffe ins Blut selbst bei in vitro genügender Konzentration in der Leber befindliche Leberegel nicht zu schädigen braucht, beweisen die Versuche Hackers mit Arecolin (1926), welches nicht in die Galle übergeht. Weiterhin beweisen Versuche von Jodlbauer und Hilz, daß die Galle der mit Filixstoffen behandelten Tiere isolierte Leberegel tötet.

Das durch Raillet, Moussu und Henry in wissenschaftlich gesicherter Form inaugurierte *Extractum filicis* hat sich 1910 in Frankreich sehr gut bewährt. Die genannten Autoren stellten sichere leberegeltötende Wirkung fest, sofern

Magen. Er verabreichte an 5 aufeinanderfolgenden Tagen an ein Schaf mit 27,5 kg Gewicht je 3 g Kamala. Er ist der Ansicht, daß die Droge bei einer solchen mehr fraktionierten Dosierung ungefährlicher sei und in größerer Gesamtmenge verabreicht werden könne. Er stellt die Bekanntgabe weiterer Versuchsergebnisse in Aussicht.

Den Wirkungsweg der Filixstoffe betreffend galt bisher im allgemeinen die Mareksche Anschauung, daß die leberegeltötenden Substanzen nach der Resorption in das Blut kommen und als dessen Bestandteil die blutsaugenden Leberegel schädigen. Versuche von Jodlbauer und seinen Schülern



ihr Ätherfilixextrakt mit einem Rohfilicingehalt von 15% in Mengen von 5–6 g (aufgeschüttelt in Speiseöl) 5–6 Tage hintereinander Schafen von 30–40 kg Gewicht innerlich verabreicht wurde. Leider kommen mit dem Extractum filicis häufig Versager vor, weil die verschiedenen im Handel befindlichen Extraktarten einen ungleichmäßigen Gehalt an wirksamen Bestandteilen besitzen. In Frankreich wurde diesem Übelstande abgeholfen dadurch, daß dortselbst ein 15proz. Gehalt der Extrakte an Rohfilicin bei jedem zur Verwendung zu gelangenden Präparate nachgewiesen werden muß. Für diese sogenannte Rohfilicinbestimmung wurden von Fromme, Boehm, Schmid, Goris und Voisin gute Verfahren angegeben. (Einzelheiten hierüber bei Marek 1917).

Böhm hat aus der Filixdroge eine große Anzahl von Reinstoffen in krystallinischer Form dargestellt. Es handelt sich dabei um Buttersäure und Isobuttersäureester des Phloroglucins und verschiedener seiner Homologen. Er nannte die Substanzen: Filicin (Filixsäure), Flavaspidsäure, Aspidin, Albaspidin, Aspidinin und Aspidinol.

Kraft bestimmte das Vorhandensein dieser Stoffe im ätherischen Extrakte von Filixmas wie folgt:

Filixsäure	$C_{35}H_{40}O_{12} = 35\%$ ,
Flavaspidsäure	$C_{23}H_{28}O_8 = 2,5\%$ ,
Albaspidin	$C_{22}H_{28}O_7 = 0,05\%$ ,
Aspidinol	$C_{12}H_{16}O_4 = 0,1\%$ .

Besonderer Beliebtheit erfreut sich das aus den Arbeiten Mareks entstandene Distol, bei welchem gereinigte Filixstoffe mit Benzoläther in Gelatine kapseln erreicht werden. Nach den aus dem Institut Jodlbauer stammenden Untersuchungen von Hacker ist bewiesen, daß die Lösung in Benzoläther eine bessere Resorbierbarkeit der Filixstoffe zur Folge hat, so daß in der Zeiteinheit vom Distol mehr in den Blutkreislauf und in die Galle gelangt als von der 6fachen Menge des Extractum filicis. Dabei ist die Wirkung dieses zuerst von Marek verwendeten Lösungsmittels nicht als Schiene für das Eindringen der Filixstoffe in die Darmwandzellen aufzufassen, sondern sie dient vielmehr dazu, die wirksamen Stoffe möglichst fein und gleichmäßig auf der Resorptionsfläche zu verteilen. Die hervorragende Wirksamkeit des Distols ist beim Schafe und Rind durch zahlreiche wissenschaftliche Prüfungen bestätigt (Distolliteratur bei Kraneveld 1924). Die Sicherheit der Wirkung ist aber an genaue Dosierung und Einhaltung der dem Präparate beigegebenen Vorschriften gebunden. Übrigens versagt es in seltenen Fällen trotzdem, was schon Marek berichtet (neuerdings Ernst 1925). Distol sowohl als Filixextrakt verursacht mitunter den Tod stark geschwächter Tiere. Ebenso beobachtet man für kürzere Dauer ( $1\frac{1}{2}$ –3 Tage) Abnahme der Freßlust, leichten bis mäßigen Durchfall und Mattigkeit. Auch Schwellungen am Kopfe, Verwerfen (Koegel 1925 im Gegensatz zu Marek 1917) wurde beobachtet. Sehr selten traten auch Fälle von Amaurose auf, die aber teilweise nach einigen Tagen wieder behoben wurden. Laut Münch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 14, S. 172, 1926, ist neuerdings die Herstellung und der Vertrieb des früher nur in Ungarn produzierten Marekschen Distols der chemisch-pharmazeutischen A.-G. Bad Homburg übertragen worden. Die Gleichmäßigkeit der Produktion ist dadurch garantiert worden, daß Nöller jeden für Deutschland zur Verfügung gestellten Herstellungsposten fortlaufend auf Wirksamkeit zu prüfen übernommen hat. Auf Grund solcher Prüfungen be-

stätigt Nöller neuerdings, daß die Wirkung des für das Rind nunmehr verstärkten Distols als eine allen Anforderungen entsprechende, voll ausreichende gebucht werden muß. Neuerdings (1926) begutachteten Jodlbauer und Hilz ein von den chemischen Werken Karl Buchner & Sohn, A.-G., München hergestelltes Präparat mit Namen Filinol. Es handelt sich demnach um in Benzoläther gelöstes und in Gelatine kapseln eingeschlossenes Reinfilicin. Die Autoren fanden das Präparat bei einmaliger Verabreichung von 3 g für Schafe von ca. 40 kg geeignet, die Tiere von Distomum hepaticum ohne schädliche Nebenwirkungen zu befreien. Eine Prüfung durch Nöller hatte ein ebenso günstiges Ergebnis. Schließlich sei noch erwähnt das „Egelin“ der Firma Baß & Keller (Langenargen), dessen Machprüfung durch die veterinärpolizeiliche Anstalt in Schleißheim, sowie durch Nöller sichere durch Nebenerscheinungen nicht beeinträchtigte Wirkung ergab.

In letzter Zeit (Münch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 21, 22, 23, 24. 1926) veröffentlichten Nöller, Gluschke und Schmid zusammenfassend die Ergebnisse systematischer Untersuchungen über die Wirksamkeit verschiedener gegen Leberegel empfohlener oder versuchsweise angewandeter zusammengesetzter Mittel oder reiner Chemikalien. Die Referierung dieser Ergebnisse läßt weiteres Eingehen überflüssig erscheinen.

Cuprum sulfuricum, besonders empfohlen durch v. Linden, zeigte, daß bei einer Anwendung von bis 750 ccm und bei Ausdehnung der Behandlung über 17 Tage bei Schafen keine leberegeltötende Wirkung (vgl. Ohling 1925, Gluschke 1925, Ernst 1925) eintrat. Ebenso wenig wirksam erwiesen sich Arecolinum hydrobromicum, Liquor kalii arsenicosi und Petroleum. Die Nachprüfung von Herba tanacetii (20, 25 und 50 g) ergab zwar bei den höheren Dosen Verringerung der Eiausscheidung und Erholung der Tiere, aber doch keine genügend spezifische Wirkung. Das den Nachprüfern zur Verfügung stehende Extractum filicis vermochte innerhalb 7—10 Tagen in 2 Versuchen eine restlose Vernichtung der Leberegel nicht zu erzielen. Das Präparat K 27 („Filex“) der Firma Merck erwies sich in zwei verschiedenen Sendungen einmal wirksam und einmal wirkungslos. Letzteres war auch der Fall bei dem Filical der Wirtschaftsvereinigung Süddeutscher Tierärzte, München, und dem Tapeolin der Firma Einzelberg. Die Nachprüfer rechnen mit der Möglichkeit des Vorliegens einer Unterdosierung in den beiden letzten Fällen. Das von Prof. R u e t t e übersandte intravenös zu verabreichende Antimonmittel verursachte in der vom Einsender angegebenen Dosierung den Tod der beiden Versuchsschafe. Die Nachprüfer wollen dem Mittel eine gewisse Wirkung auf Leberegel nicht unbedingt absprechen, erklären aber diese Wirkung als zu gering, die Nebenwirkungen als zu bedenklich und überhaupt das Mittel wegen seiner umständlichen Anwendungsweise als praktisch unbrauchbar. Weiterhin fanden sie Terpentingöl in einer Menge von 5 ccm bei einem 32,5 kg schweren Schaf ebenso wirkungslos als Kreosot in einer Gesamtdosis von 20 ccm verteilt auf 4 Tagesdosen von je 5 ccm bei einem 42,5 kg schweren Schaf. Schließlich erfanden sie noch wirkungslos den ätherlöslichen Harzanteil des Tetrachlorkohlenstoffpräparates Serapis 444 (Kolophonium).

Die dritte Gruppe von Stoffen, denen die Fähigkeit eignet, Leberegel innerhalb der befallenen Nutztiere zu töten, bilden der Tetrachlorkohlenstoff und verwandte chemische Verbindungen. 1925 brachte die Tierschädlingbekämpfungsgesellschaft Serapis, München, unter dem Namen Serapis Sb. 444 ein neues Leberegelmittel in Handel, das u. a. von Ernst an Schafen und Rindern ausprobt wurde, bei welcher Gelegenheit es sich als hochwirksam erwies (dem Distol auch durch seine Billigkeit überlegen) und keinerlei schädigende Nebenwirkungen im Gefolge hatte. Spätere Prüfungen durch dieselbe Stelle zeigte vor allem bei Überschreitung der von den Herstellern vorgeschriebenen Dosis nicht unbedenkliche Folgeerscheinungen. So sah man an dem mit der 4fachen Menge (56 ccm) behandeltem Schaf über 3 Tage hin zunächst sehr ernste und

allmählich abklingende Vergiftungserscheinungen. Aber auch noch die doppelte Dosis verursachte geringgradige Reizungs- und Narkoseerscheinungen. Ein Viertel der Dosis tötete noch alle in dem Versuchstier enthaltenen Leberegel. Bei einem 130 kg schweren Jungrind ergab die vorgeschriebene Dosis von 60 g Erscheinungen, welche den beim Schafe nach Verabreichung der doppelten vorgeschriebenen Menge beobachteten glichen. Auf Grund solcher Ergebnisse sah sich die veterinärpolizeiliche Anstalt in Oberschleißheim (Ernst) veranlaßt, das Mittel im günstigen Sinne zu begutachten. Später aber kamen aus der Praxis zahlreiche Mitteilungen über Todesfälle bei Rindern nach Eingabe von Sb. 444, deren Zerlegungsbilder Ernst als Chlorkohlenstoffvergiftungen deutete, womit er nicht sagen will, „daß sie durch  $\text{CCl}_4$  an sich bedingt sind“. Solche Rinder zeigten nach Verabreichung des Sb. 444 schwerste Exzitations- und Narkoseerscheinungen. Die Zerlegungen ergaben hämorrhagische Entzündungen, sowie verschieden gestaltige Blutextravasate, ja sogar örtlichen Schleimhautzerfall im Verlaufe des ganzen Verdauungstraktus. Auch sonst zeigten sich Blutungen auf und in den verschiedenen Organen, sowie in der Körpermuskulatur, dazu mitunter Milzschwellungen. Ernst betont die Ähnlichkeit dieser Sektionsbefunde mit den bei malignem Ödem und Milzbrand beobachteten. In der Leber sah Ernst neben Stauung trübe Schwellung und fettige Infiltration (Muskatleber). Da die erwähnten Todesfälle erst auftraten, nachdem mehrere hundert Rinder und ca. 10 000 Schafe verlustlos behandelt und geheilt worden waren, mußte eine Veränderung des Mittels entweder bei der späteren Fabrikation oder im Verlaufe seiner Aufbewahrung angenommen werden. Nach Ernst wurden besonders fette Tiere und gute Milchkühe die Opfer der Behandlung. Er nimmt an, daß dieser Umstand „mit der bekannten Tatsache“ zusammenhänge, „daß die Chlorkohlenstoffe eine besondere Affinität zu den lipoidhaltigen Zellen und Geweben haben“. Im Zusammenhange mit den erwähnten Tatsachen stellte die Herstellungsfirma die Abgabe des Mittels für Rinder ein. Gleichzeitig ließ Nöller durch Gluscke eine Analyse des Mittels durchführen, weil die Firma angegeben hatte, es handle sich um hydroaromatische Oxykörper. Dieser Analyse entsprechend besteht Serapis Sb. 444 aus 82 Gewichtsteilen Tetrachlorkohlenstoff und 18 Gewichtsteilen Coniferenharz-Kolophonium (= hydroaromatische Körper der Hersteller). Während das Harz hauptsächlich als Deckschicht und emulsionsförderndes Agens angesehen werden muß, ist als der therapeutisch wirksame Bestandteil der Tetrachlorkohlenstoff zu betrachten. Nachprüfungsversuche Nöllers erwiesen die Unwirksamkeit des harzigen Bestandteiles. Die Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff gegen parasitische Nematoden (besonders Hackenwürmer) hat seit langem gute Erfolge gezeigt. Nöllers Nachprüfung sowohl von Serapis Sb. 444 als von reinem Tetrachlorkohlenstoff bei Schafen ergab gute leberegeltötende Wirkung, aber auch Erregungs- und Benommenheitserscheinungen. Da im Tetrachlorkohlenstoff das Chlor sehr fest gebunden ist, kann eine Abspaltung des äußerst giftigen Phosgens unter biologischen Verhältnissen durch hydrolytische Prozesse (wie beim Chloroform durch Autooxydation) kaum erwartet werden. Bekannt geworden sind aber Vergiftungsfälle durch Inhalation von Tetrachlorkohlenstoff, welchem Umstände durch die Verabreichungsform des Mittels (nicht erwärmt) und bei lungenkranken Tieren (Lungenwürmer) Rechnung getragen werden muß. Ebenso wichtig dürfte

die Verwendung chemisch reinen (reinsten) Tetrachlorkohlenstoffes sich erweisen, so daß auf alle Fälle keine Beimischungen von Schwefelkohlenstoff, sonstigen schwefelhaltigen organischen Verbindungen und etwaigem Hexachloräthan darin enthalten sind. Vielleicht könnten dadurch die erwähnten Vergiftungsfälle teilweise vermieden werden. Aus der von Nöller erschöpfend in Rücksicht gezogenen Tetrachlorkohlenstoffliteratur (großes Verzeichnis am Ende der Veröffentlichung Nöllers, Glusches und Schmidts) ist ersichtlich, daß die von Hall angegebenen Dosen hinsichtlich ihrer Toxizität viel zu hoch gegriffen sind. Durch größere Versuchsreihen sah Nöller dies wiederum bestätigt. Bei Verwendung von 15—20 ccm reinsten Tetrachlorkohlenstoffes pro Schaf verendeten unter 29 Tieren 12. Besonders niedrige Dosierung ist, wie schon gesagt, auch nach diesen Versuchen bei Tieren mit Lungenleiden am Platze. Nöller empfiehlt folgende Dosierung:

Lämmer bis 15 kg:	in 2 Tagen	zusammen	2 ccm
Schafe von 15—20 kg:	„ 2 „	„	4 „
„ „ 20—30 „:	„ 2 „	„	6 „
„ „ 30—40 „:	„ 2 „	„	8 „
„ über 40 kg:	„ 2 „	„	10 „

Die Nöllerschen Ergebnisse beweisen, daß die Anwendung tetrachlorkohlenstoffhaltiger Präparate auch für Schafe nicht so harmlos ist, wie bislang angenommen wurde. In allerletzter Zeit wurde auch, von anderer Seite (Thienel 1926) über Todesfälle bei Schafen berichtet. Auch Nöller berichtet von vielen anderwärts her gemeldeten Schafverlusten nach Behandlung mit Sb. 444, bei denen sogar die von den der Herstellungsfirma vorgeschriebene Dosis nicht einmal voll erreicht wurde. Demnach wird nach dem heutigen Stand der Dinge bei der Behandlung mit tetrachlorkohlenstoffhaltigen Mitteln größte Vorsicht empfohlen werden müssen, womit nicht gesagt sein soll, daß die ausgezeichnete leberegeltötende Wirkung dieser Stoffe aus den Augen verloren werden darf. Schon allein seine große Billigkeit (nach Nöller für die Behandlung eines Schafes etwa 8 Pfennige) sollte im Interesse der Landwirtschaft eingehende wissenschaftliche Untersuchungen des Stoffes veranlassen, welche zum Ziele haben, die beobachteten schädlichen Nebenwirkungen auszuschalten. Das über Serapis Sb. 444 Gesagte dürfte auch für ein weiteres anscheinend aus denselben Stoffen zusammengesetztes Präparat mit Namen „Espro“ Geltung haben.

Schließlich prüfte Nöller noch verschiedene dem Tetrachlorkohlenstoff nahestehende Substanzen auf ihre Wirksamkeit gegen Leberegel. Verabreichung von Trichloräthylen (20 ccm an ein Schaf mit 38 kg) ergab heftige Vergiftungserscheinungen und unbefriedigende Wirkung. Tetralin in 3 Tagen 15 ccm an ein Schaf von 31,75 kg verabreicht, wurde ähnlich bewertet. Chlortetralin in 3 Tagen 20 ccm an ein Schaf von 36,8 kg und in 4 Tagen 45 ccm an ein Schaf von 36 kg Gewicht gegeben, erwies sich als ziemlich unwirksam den Leberegeln gegenüber. Ebenso unbrauchbar fand er Schwefelkohlenstoff (20 g in 2 Tagen an ein Schaf von 35,5 kg) entgegen der Angabe von Floris 1907. Auch rief die Substanz gleich nach der Eingabe bedrohliche Vergiftungserscheinungen hervor. Noch nicht veröffentlichte Versuche Nöllers mit Kombinationen von Wurmdrogenextrakten und Tetrachlorkohlenstoff endlich haben zum Teil bisher sehr gute Ergebnisse gezeitigt.

#### D. Sonstige Bekämpfungsmaßnahmen.

Wegen der geringen Gefahr, die Leben und Gesundheit des Menschen in Gestalt der Leberegelseuche bedroht, befaßt sich das Reichsviehseuchengesetz nicht

mit ihr, so daß amtliche Bekämpfung nicht in Frage kommt. Bei den in unseren Gegenden herrschenden Lebensgewohnheiten des Menschen kommen Infektionen nur sehr selten vor. Immerhin scheint es angebracht zu warnen vor dem Trinken aus Wassergräben, Pfützen und sonstigen Rinnsalen (Kinder), vor dem Genuß ungekochter Gemüse aus Überschwemmungsland oder feuchten Orten (Brunnenkresse, Salat, Rettiche) und vor der schlechten Angewohnheit mancher Leute, Pflanzenstengel, Sauerampfer, Grashalme, Kleeköpfe usw. im Munde zu tragen oder zu kauen. In Jahren, welche besonders schwere Seuchengänge bringen (1924/25), wurden von Staats wegen Kredithilfen, sowie Beschaffung von billigen Arzneimitteln zu Vorbeuge- und Behandlungszwecken mit Erfolg gewährt und ihre Verleihung von der Kontrolle der Durchführung einer Behandlung abhängig gemacht. Weiterhin ging der Staat dazu über, seinen einschlägigen Behörden die Aufklärung der Vieheigentümer zur Pflicht zu machen. Noch mehr als bereits geschehen ist, sollten alle berufenen Stellen, also auch die Gemeinden, beamtete und praktische Tierärzte, Landwirtschaftslehrer, tierärztliche und landwirtschaftliche Vereinigungen, tierärztliche, landwirtschaftliche und Tagespresse zu diesem Aufklärungsdienste herangezogen werden. Von Nöller wurde unter Beihilfe von O. Wagner ein meisterhafter Film geschaffen, der den Leberegel, seine Entwicklung, Schadwirkung und Bekämpfung in klarster und einprägsamster Weise zur Darstellung bringt. Dieser Film wird vertrieben und verliehen von der Unterrichtsfilmgesellschaft Berlin NW 6, Luisenstraße 51. Es dürfte sich empfehlen, diesen Film vor allem auf dem Lande, in verseuchtem und gefährdetem Gebiete, dem Programm der dortigen Lichtspieltheater durch behördlichen Erlaß einzuverleihen. Die Aufklärung hat sich zu richten an Tierbesitzer, landwirtschaftliches Personal (besonders Hirten und Schäfer), sowie an den landwirtschaftlichen Nachwuchs (landwirtschaftliche Schulen). Auch die Schlächter sollten nach dem Rate Nöllers insoweit mit Mitarbeit befaßt werden, als sie den Schlachtviehlieferanten ihrer Gegend rechtzeitig Mitteilung von Leberegelschlachtbefunden machen sollten, damit diese die herannahende Gefahr rechtzeitig erkennen und Behandlung einzuleiten imstande sind, bevor Massenverluste eintreten. Andererseits müßte dann den Tierhaltern solcher Gebiete nahegelegt werden, ihr Schlachtvieh nur an Schlächter ihrer Gegend abzusetzen. Die Gemeinden in gefährdetem oder verseuchtem Gebiet sollten darüber aufgeklärt werden, daß es in ihrem eigensten Interesse liegt, für ihren ganzen Wirkungsbereich durch anerkannte Fachleute die Schädlichkeitsquellen feststellen zu lassen und ihren Mitgliedern dementsprechend bindende Verhaltensmaßregeln an die Hand zu geben. Schließlich sei noch der Hinweis Nöllers wiederholt, daß es nötig ist, die Tierbesitzer bei großen Leberegelverlusten vor Angstverkäufen zu Schleuderpreisen zu warnen, da in den meisten Fällen das Fleisch der kranken Tiere noch genußtauglich und in der Regel durch Behandlung ihre Heilung zu erzielen ist. Wie im ganzen Bereiche tierischer Schädlinge der Nutztiere muß auch besonders die Leberegelseuche betreffend ein unermüdlicher Kampf gegen die leider immer noch bestehende Gleichgültigkeit tierischen Schmarotzern der Nutztiere gegenüber gekämpft werden, die besonders in Deutschland dem Volksvermögen immer noch unübersehbare und teilweise leicht vermeidliche Verluste zufügen.

**Literatur.**

- Abderhalden, E.: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Berlin: Urban & Schwarzenberg.
- Allesandrini, G.: Contributio allo studio delle malattie parasitaire delle pecore. Boll. d. soc. zool. ital. Bd. 17, S. 2; Bd. 9, S. 392. 1908.
- Anglas, J., et E. de Ribaucourt: Etude anat. et hist. du Dist. lanceolatum. Ann. de la soc. nat. Bd. 8, ser. 15, S. 313. — Vgl. hierzu Zool. Zentralbl. Bd. 9, S. 840. 1902.
- Aschoff, L.: Ein Fall von Dist. lanc. in der menschlichen Leber. Arch. f. pathol. Anat. Bd. 130, S. 493. 1892.
- Bais, W. J.: Over de beteeknis van tetrachloorkoolstof voor de bestrijding der mijnwormziekte in het groot, en over giftigheid van dit middel. Gen. Tijdschr. voor Ned. Ind. Bd. 64, H. 1, S. 151—178. 1924.
- Behn, R.: Befall der Darmlymphknoten beim Rind durch Fasciola hepatica. Tierärztl. Rundschau Bd. 31, Nr. 37, S. 643. 1925.
- Bentham, T.: Human intestinal protozoan and helminthic infections observed in Malta. Parasitology Bd. 12, S. 72. 1920.
- Bernard, A.: Erfolgreiche Behandlung der Leberegelseuche beim Schaf nebst Leberegel-funden beim Schwein. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 33, Nr. 36, S. 599. 1926.
- Bettendorf, H.: Muskulatur und Sinneszellen d. Tremat. Zool. Jahrb. Anat. Bd. 10, S. 307. 1897.
- Bihlmeyer, G.: Distomum hepaticum beim Kind. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 22, S. 587. 1922.
- Blieck, L. de, und E. Baudet: Die Behandlung der Distomatosis bei Schafen mittels Distol. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 30, Nr. 17, S. 222. 1922.
- Blochmann, F.: Die Epithelfrage bei Cestoden und Trematoden. Hamburg 1896.
- Bobsien, O.: Beitrag zur Kenntnis der Verbreitung der Wurmkrankheiten unter Rindern und Pferden in Guatemala und Bekämpfung. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1924, S. 547.
- Borini, A.: La distomatosi e sua cura. Gazz. di osp. Milano Bd. 32, S. 1515. 1911.
- Bose, J. P., and Mukerji A. K.: Liver funktion tests and carbon tetrachloride. Indian med. gaz. Bd. 59, Nr. 3, S. 127. 1924.
- Bossuat, E.: Les helminth. de la foie. Arch. de parasitol. Bd. 6, S. 186. 1902.
- Boyd, M. F.: A possible intermed. host of Fasciola hepatica L. 1758 in North America. Journ. of parasitol. (Ward) Bd. 7, S. 39. 1920.
- Brand u. Weinland: Über tröpfchenförmige Auscheidungen bei Fasciola hepatica. Zeitschr. f. wissenschaftl. Biol. Bd. 2, H. 2.
- Braun, M.: Trematodes. In: Bronns Klassen und Ordnungen des Tierreichs Bd. 4, Abt. Ia, S. 306—925. Leipzig: C. F. Winter 1879—1893. Dasselbst vollständige Trematodenliteratur bis 1892.
- Die tierischen Parasiten des Menschen, die von ihnen hervorgerufenen Krankheiten und ihre Heilung. 6. Aufl. Tl. 1, S. 159—203. Würzburg: C. Kabitsch 1925.
- Brera, V. L.: Memor. fis.-med. sopra i. princ. vermi di corpo. Roma 1911.
- Brockmeier, H.: Über Süßwassermolusken der Gegend von Plön. Forschung; ber. a. d. biolog. Station zu Plön Tl. 6, S. 188. 1895.
- Die Lebensweise der Limnaea truncatula. Ebenda Tl. 6, Abt. 2, S. 153. 1898.
- Die Züchtung der Limnaea truncatula aus Laich einer Limnaea palustris. Verhandl. d. 5. internat. zool. Kongr. S. 756. 1901.
- Büchli, K.: Fasc. hep. bij nuchtere kalveren. Tijdschr. v. Veearsenijcke Bd. 38, S. 663. 1911.
- und D. A. de Jong: Ebenda S. 664.
- Bürgermeister, A.: Praktische Anweisung durch Entfernung der Egel und Drehkrankheit usw. die bisherige große Sterblichkeit in Schafherden auf höchstens 1% zu beschränken. 1833.
- v. Buttler, C.: Kurz gefaßter Unterricht über die Ernährung und Behandlung der Schafe, sowie über die Erkenntnis und Heilung der vorzüglichsten Schafkrankheiten. 1828.
- Cadéac: Über einen Fall von Leberegelkrankheit bei einer Eselin. Rev. vét. 1885, S. 10.
- Carré und Bigoteau: Der Preiß-Nokardsche Bacillus in der Pathologie des Schafes. Rev. gén. de med. vét. Bd. 11, S. 369 u. 433. 1908.
- Cawston, T. G.: Distribution of snails serving as intermediate hosts of flukes in South Afrika. Parasitology Bd. 16, S. 67. 1924.

- Chandler, A. C.: Control of fluke disease by destruction of the intermediate host. Journ. of agricultural research Washington Bd. 20, S. 193. 1920.
- and R. N. Chopra: The toxicity of carbon tetrachloride to cats. A warning. Indian med. gaz. Bd. 60, Nr. 9, S. 406. 1925.
- und A. K. Mukerji: Notes on carbon tetrachloride as an antihelminthic. Indian med. gaz. Bd. 60, Nr. 2, S. 61. 1925.
- Chopra, R. N., und J. B. Mc Vail: Carbon tetrachloride in pharmacology and therapeutics. Indian med. gaz. Bd. 58, Nr. 10, S. 451. 1923.
- Ciurea, J.: Opisthorchisarten aus der Leber der Hauskatze in Rumänien. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 14, S. 458. 1913.
- Über einige neue Distomen aus dem Darm unserer Haustiere und des Pelikans. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 16, S. 445; Bd. 17, S. 108 u. 209. 1915.
- Die Auffindung der Larven von *Opisthorchis felineus*, *Pseudamphistomum danubiense*, *Metorchis albidus* und die morphologische Entwicklung dieser Larven zu den geschlechtsreifen Würmern. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 18, S. 301—333 u. S. 345—357. 1916.
- Clunies, Ross: Toxizität von *Ol. Chenopodii*. Tierärztl. Rundschau 1925, Nr. 39, S. 689.
- Coe, W. R.: Bau des Embryos von *Distomum hepaticum*. Zool. Jahrb. Anat. Bd. 9, S. 561. 1896.
- Compes, H.: Beitrag zur pathologischen Histologie der Distomatosis der Schafs- und Rinderleber. Vet.-med. Inaug.-Diss. Berlin 1922, 1923. Ungekürzte Urschrift im Path. Inst. d. Tierärztl. Hochschule Berlin.
- Curtice, C.: The effect of a year's treatment with carbon tetrachlorid on a flock of sheep. North Amer. vet. Jg. 6, Nr. 5, S. 37. 1925.
- Davis, N. C.: The influence of diet upon the liver injury produced by carbon tetrachloride. Journ. med. res. Bd. 44, Nr. 5, S. 601. Ref.: Trop. dis. bull. Bd. 22, Nr. 4, S. 330. 1924.
- Dietz, E.: Die Echinostomiden der Vögel. Zool. Jahrb. Suppl.-Bd. 12, S. 265. 1910.
- Docherty, J. F., und E. Burgess: The action of carbon tetrachloride on the liver. Brit. med. journ. 11. Nov. 1922, S. 907.
- Dombray, Vlaicowitch: Pouvoir bakterizide de l'ail. Cpt. rend. des séances de la soc. biol. de Bd. 90, S. 1428. 1924.
- Druckseis, F.: Die hämolytische Wirkung der Filixstoffe und der gleichsinnige Verlauf von Hämolyse und Wirkung auf Regenwürmer. Inaug.-Diss. München 1926.
- Dürschinger, G.: Über einige Leberegelheilmittel. Vet.-med. Inaug.-Diss. Hannover 1926. (Arbeit noch nicht zugänglich.)
- Duffek, E.: *Distoma hepaticum* beim Menschen. Wien. klin. Wochenschr. 1902, S. 772.
- Enslin, H. Ph.: Beiträge zur Aufmunterung der edlen Schafzucht in Bayern. 1837.
- Ernst, W.: Leberegelheilmittel. (Vorläufige Mitteilung.) Münch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 76, Nr. 34, S. 733. 1925.
- Leberegelheilmittel. 2. Mitteilung. Münch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 76, Nr. 38, S. 825. 1925.
- Leberegelheilmittel. 3. Mitteilung. Münch. tierärztl. Wochenschr. 1925, Nr. 50, S. 1109.
- Antwort auf „v. Linden über Elcema“. Münch. tierärztl. Wochenschr. 1926, Nr. 2, S. 16.
- Escobar, G. C.: Senta y un enfermos de Uncinariasis tratados por el Tetracoloruro de carbono. Rev. med. Veracruz, 1. Aug. 1922, S. 229.
- Fiebiger, J.: Die tierischen Parasiten der Haus- und Nutztiere. Wien und Leipzig: W. Braumüller 1923. S. 136.
- Floris, R.: Schwefelkohlenstoff gegen Distomatosis. Allatorvosi Lapok 1907, Nr. 45. Ref.: Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 29, S. 518.
- Fölger: Über lokale Eosinophilie bei zooparasitären Leiden. Zeitschr. f. Infektionskrankh. parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 4, S. 102. 1908.
- Fort, B.: Die Krankheiten der Schafe und ihre Heilung auf homöopathischem Wege. 1838.
- Frenkel, H. S.: Distomatosis hepatis suis. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 20, S. 122. 1919.
- Über die Verbreitung von *Distoma hepaticum* (L.) im Körper unserer Haustiere. Tijdschr. v. vergel. Geneesk. Deel 6, afl. 4. 1922. Selbstbericht im Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Ref. Bd. 63, S. 440. 1922.

- v. Friedrich: Durch Distoma entstandene Leberentzündung. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 51.
- Fröhner, E., und W. Zwick: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere. 9. Aufl. Bd. 1, S. 279—289. Stuttgart: Enke 1922.
- Fülleborn, F.: Über *Cercaria armata* und Mückenlarven. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26, S. 18. 1922.
- Über Tetrachlorkohlenstoff als Anthelminthicum. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 27, S. 280. 1923.
- Referat über den jetzigen Stand der Therapie (besonders Chemotherapie) bei exotischen Wurmkrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 28, S. 526. 1924.
- Galli-Valerio: Notes de parasitol. . . B. Paras. anim. 4. Oeufs de *Dier. lanc.* dans les feces de l'homme. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., Bd. 39, S. 239. 1905.
- Gardner, G. H., und Mitarbeiter: Chemische Untersuchungen über die pathologische Histologie experimenteller Chlorkohlenstoffvergiftungen. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 36, S. 107. 1925.
- Gilchrist, J.: Intermed. host of *Dist. hep.* in S. Africa. Cape Town agric. il. 1910.
- Gluschke, A.: Bemerkung zum Ref. über H. Ohling (1925). Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 42, S. 43. 1926.
- Goguel: Erfolgreiche Bekämpfung der Leberegel bei Schafen. Zeitschr. f. Schafz. Jg. 3, S. 57.
- Gold Schmidt, R.: Eischale, Schalendrüse und Dotterzelle der Trematoden. Zool. Anz. Bd. 34, S. 481. 1909.
- Grassi, G. B., und S. Claudrueccio: Interno aduna malattia parasitaria cachessia ittero-verminosa o cachessia acquosa o marciaja. Agric. calabro siculo Girg. Bd. 9. 1884.
- Greef, R.: Über das Vorkommen von Würmern im Auge. Arch. f. Augenheilk. Bd. 56, S. 334.
- Guiart: Observation de distomatose hepatique chez l'homme. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 84, S. 52. 1920 (T. d. B. Bd. 17, S. 47).
- Hacker, J.: Vergleichende Untersuchungen über die Resorbierbarkeit von Extraktum Filicis und Distol und die Ausscheidung des resorbierten Anteiles durch die Galle. Vet.-med. Inaug.-Diss. München 1926.
- Hall, M. C.: Lesions due to agents used in killing experiment dogs in anthelmintic investigations. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 13, Nr. 8, S. 383. 1918.
- Experiments with combinations of oil of chenopodium and chloroform. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 56, Nr. 1, S. 59. 1919.
- Studies on anthelmintics. I. Experiments with repeated doses of oil of chenopodium. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 55, Nr. 4, S. 416. 1919.
- Studies on anthelmintics III. Chloroform as an anthelmintic. Americ. journ. of vet. med. Bd. 55, Nr. 6, S. 652. 1919.
- Tests of the administration of anthelmintics in entericoated soft gelatine (solubile elastic) capsules. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 56, Nr. 3, S. 310. 1919.
- Carbon tetrachloride for the removal of parasitic worms, especially hookworms. Journ. of agric. research. Bd. 21, Nr. 2, S. 157. 1921.
- The use of carbon tetrachlorid for the removal of hookworms. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 77, S. 1641. 1921.
- Carbon tetrachloride as an anthelmintic. Americ. journ. of trop. med. Bd. 2, Nr. 5, S. 373. 1922.
- Diagnosis and treatment of internal parasites. 2. Aufl. Chicago, Ill.: Veter. medic. 1923.
- Hall, M. C., and E. Cram: Carbon trichloride as an anthelmintic and the relation of its solubility to anthelmintic efficacy. Journ. of agric. res. Bd. 30, Nr. 10, S. 949. 1925.
- Hall, M. C., and W. D. Foster: Efficacy of some anthelmintics. Journ. of agric. res. Bd. 12, Nr. 7, S. 397. 1918.
- Hall, M. C., and H. C. Hamilton: Investigations on the composition of oil of chenopodium and the anthelmintic value of some of its components. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 11, Nr. 3, S. 231. 1918.
- Hall, M. C., und I. E. Shillinger: Some critical tests of arecoline hydrobromide as an anthelmintic. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Ref., Bd. 76, S. 196.



- Hall, M. C., und I. E. Shillinger: Miscellaneous test of carbon tetrachlorid as an anthelmintic. *Journ. of agric. res.* Bd. 23, S. 163. 1923.
- The effect of magnesium sulphate, simultaneously administered, on the efficacy and safety of carbon tetrachloride for the removal of hookworms. *Americ. journ. of trop. med.* Bd. 4, Nr. 1, S. 1. 1924.
- Critical tests of miscellaneous anthelmintics. *Journ. of agric. res.* Bd. 29, S. 313. 1925.
- Tetrachlorethylene, a new anthelmintic. *Americ. journ. of trop. med.* Bd. 5, S. 229. 1925.
- The treatment of a flock of sheep for one year with carbon tetrachlorid. *North americ. vet. Jg.* 6, Nr. 5, S. 31. 1925.
- Hall, M. C., and M. Wigdor: Studies on anthelmintics. V. The administration of oil of chenopodium in soft, or soluble elastic, gelatine capsules as compared with other modes of administration. *Journ. of the Americ. vet. med. ass.* Bd. 56, Nr. 2, S. 169. 1919.
- Hansom, K. B., and H. L. van Volkenberg, Notes on the treatment of foxes with carbon tetrachloride, and the use of soft elastic globules for preventing inhalation-collapse. *Journ. of the Americ. vet. med. assoc.* Bd. 64, S. 318. 1924.
- Henneguy, L. F.: Réch. sur le mode de form. de l'oeuf ectolécithe du Dist. hep. *Arch. d'anat. micr.* Bd. 9, S. 45. 1906.
- Réch. sur le mode de form. de l'oeuf du Dist. hep. *Arch. d'anat. micr.* Bd. 9, S. 47. 1906.
- Hetzl, Leberegelbehandlung mit Distol. *Allatorvosi Lapok* 1918, Nr. 12.
- Höppli, R., und A. Kessler: Zur Frage der Giftigkeit von Tetrachlorkohlenstoffe. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* Bd. 28, S. 205—210. 1924.
- Hoffmann, W. H., y A. Guerra: Distoma hepatico originando un absceso muscular. *Rev. de med. y cirurg. de la Habana* Bd. 28, Nr. 16, S. 585. 1923.
- Hogg, J.: Praktischer Unterricht über die Krankheit der Schafe. 1821.
- Holterbach: Beitrag zur Kenntnis der Egelfäule. *Tierärztl. Rundschau Jg.* 20, S. 509. 1914.
- Die wirksame Bekämpfung der Egelfäule. *Zeitschr. f. Schafz.* Jg. 3, S. 201. 1914.
- Hückels, B. L.: Abhandlung vom Schaf-Vieh. 1745.
- Huffman und Dade, Boise: Losses among sheep in Idaho associated with the presence of liver-flukes. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Juli 1925.
- v. Hutyrá, F., und J. Marek: Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. 6. Aufl. Bd. 2, S. 444—465. Jena: G. Fischer 1922.
- Isbéque, G.: Komplementbindung bei Trägern von Eingeweidewürmern. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 90, S. 691. 1924.
- Iturbe, J., et E. Gonzalez: Quelques observations sur les cercaires de la vallée de Caracas. (Première partie.) *Laboratorio Iturbe.* 1918, 1919. Ref.: *Bull. l'Inst. Pasteur* Bd. 17, S. 519; *Trop. dis. bull.* Bd. 14, Nr. 3, S. 142. 1919; *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* Bd. 24, S. 125, zit. bei Braun 1925.
- Joachimoglu, G.: Die Wirkung einiger Verwandter des Chloroforms mit besonderer Berücksichtigung der Traubeschen Theorie über die Wirkung der Narkotica der Fettreihe. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 120, S. 203. 1921.
- Jodlbauer, A., u. K. Hilz: „Filinol“, ein neues Filixpräparat gegen Distomum hepaticum. *Münch. tierärztl. Wochenschr.* Jg. 77, Nr. 13. 1926.
- Joest, E., und W. Felber: Über lokale Eosinophilie in der Leber der Haustiere. *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* Bd. 4, S. 413. 1908.
- Joest, E.: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. Bd. 2, S. 221. Berlin: R. Schötz 1921.
- de Jong, D. A.: Devel. douve, hep. *Rev. de méd. vet.* Bd. 90, S. 565. 1913.
- Kamensky, S.: Notes helm. Nr. 2. Sur la prés. réelle du Dicroc. lanceol. chez le chien. *Trav. soc. nat. univ. Charkow* Bd. 36, S. 63. 1902.
- Kanter, H.: Die Verbreitung der im Menschen parasitären Trematoden. *Janus* 1921, S. 129.
- Kehrer, J. K. W.: Nog eenige beschouwingen over CC 14 als mijnwormmiddel. *Geneesk tijdschr. v. Nederlandsch Ind.* Bd. 64, Nr. 3, S. 536. 1924.
- Keukenschrijver, N. C.: Wormziektebehandeling met en mengsel van tetrachloorkoolstof en oleum chenopodii. *Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind.* Bd. 63, Nr. 3, S. 474. 1923.
- Khouri, A.: Le Halzoun. *Arch. de parasitol.* Bd. 9, S. 78. 1904.
- Kitt, Th.: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. Bd. 2, S. 204. Stuttgart: F. Enke 1923.

- v. Klobb, H. E.: Abhandlung von den Hauptkrankheiten und Verhalten der Schafe. 1790.
- Koppe, J. G.: Anleitung zur Kenntnis, Zucht und Pflege der Merinos u. a. 1827.
- Kouwenaar, W.: Tetrachlororkoolstof als wormmiddel. *Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind.* Bd. 65, S. 646. 1925.
- Kraneveld, F. C.: Beitrag zur Therapie der Distomatose in Niederländisch-Indien. *Nederlandsch-Indische bladen v. Diergeneesk. en Dierenteelt* Bd. 36, H. 1—2. Buitenzorg.
- Bijdrage tot de Therapie der Distomatosis in Ned.-Indie: Veeartsenijkundige Mededeeling 1924, Nr. 49. *Ned.-Indische Veeartsenschool, Department van Landbouw. Nijverheid en Handel, Buitenzorg.*
- The treatment of distomatosis. *Journ. of comp. pathol.* Bd. 28, S. 117. 1925.
- Kühn, P.: Histologische Untersuchungen über Distomatose bei Schaf, Schwein und Ziege. *Inaug.-Diss. Gießen* 1910.
- Laffont, G.: Recherches expérimentales sur l'anesthésie par le tetrachlorure de carbon. *Inaug.-Diss. Paris* 1877.
- Lake, G. C.: Carbon tetrachloride. A drug proposed for the removal of hookworms with special reference to its toxicity for monkeys when given by stomach tube in repeated doses. *Publ. Health Report.* Bd. 37, Nr. 19, S. 1123. 1922.
- Lamson, P. D., und Mitarbeiter: The pharmacology and toxicology of carbon tetrachloride. *Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut.* Bd. 22, Nr. 4, S. 215. 1923. Ref.: *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Ref., Bd. 77, Nr. 11/12, S. 280.*
- Lamson, P. D., und A. J. Mc Lean: The toxicity of carbon tetrachloride in relation as tested by Phenoltetrachlorphthalein. *Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut.* Bd. 21, Nr. 4, S. 237.
- de Lavergne, P.: Un cas de distomatose hépatique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 79, S. 1098. 1916 (T. d. B. Bd. 10, S. 214).
- de Lavergne et de Vezeaux: Un deuxième cas de distomatose hépatique. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris* Bd. 34, S. 97. 1918 (T. d. B. Bd. 12, S. 172).
- Leew, F.: Beiträge zur Chemie und Toxikologie der Leberegel. *Münch. tierärztl. Wochenschr.* Jg. 76, Nr. 52, S. 1194. 1925.
- Lenshoek, J. A., und P. Zilp: Ein Fall von hydrämischer Kachexie beim Rind durch *Distomum hepaticum*. *Tierärztl. Rundschau* Bd. 31, Nr. 13, S. 216. 1925.
- Leuckart, R.: Zur Entwicklungsgeschichte des Leberegels. *Zool. Anz.* Jg. 4, Nr. 99, S. 641. 1881.
- Zur Entwicklungsgeschichte des Leberegels. 2. Mitteilung. *Zool. Anz.* Jg. 5, Nr. 122, S. 524. 1882.
- Zur Entwicklungsgeschichte des Leberegels (*Distomum hepaticum*). *Arch. f. Naturgesch.* Jg. 48, Bd. 1, S. 80. 1882.
- Die Parasiten des Menschen und die von ihnen herrührenden Krankheiten. 2. Aufl. Bd. 1, Abt. 2, S. 1—328, bes. S. 291—313. 1886—1901.
- Über den großen amerikanischen Leberegel. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., Bd. 11, S. 797.* 1892.
- Limmer: Über Filical. Ein neuartiges Mittel zur Bekämpfung der Leberegelseuche. *Münch. tierärztl. Wochenschr.* Jg. 76, Nr. 21, S. 445. 1926.
- v. Linden: Leberegelheilmittel. Entgegnung an Ernst. *Münch. tierärztl. Wochenschr.* Jg. 77, Nr. 2, S. 13. 1926.
- Lisi: Verkalkte Bindegewebsknoten in der Leber von Pferden veranlaßt durch *Distomum lanceolatum*. *Il nuovo Ercolani* 1907, S. 35.
- Looss, A.: Die Distomen unserer Fische und Frösche. Stuttgart 1894.
- Recherches faune paras. de l'Égypte. I. *Mem. inst. égypt.* Bd. 3, S. 1. 1896.
- Weitere Beiträge zur Kenntnis der Trematodenfauna Ägyptens, zugleich Versuch einer natürlichen Gliederung des Genus *Distomum* Retzius. *Zool. Jahrb., Abt. f. Syst., Suppl.-Bd. 12, S. 521.* 1899.
- Weitere Beiträge zur Kenntnis der Trematodenfauna Ägyptens. *Zool. Jahrb., Abt. f. Syst., Suppl.-Bd. 12, S. 521.* 1900.
- Über neue und bekannte Trematoden aus Seeschildkröten. *Zool. Jahrb., Abt. f. Syst., Suppl.-Bd. 16, S. 411.* 1902.
- Beiträge zur Systematologie der Distomen. *Zool. Jahrb., Abt. f. Syst., Suppl.-Bd. 26, S. 63.* 1907.

- Looss, A.: Bau einiger anscheinend seltener Trematodenarten. Zool. Jahrb., Abt. f. Syst., Suppl.-Bd. 15, S. 323. 1912.
- Lühe, M.: Parasitische Plattwürmer. I. Trematodes. In: Brauer: Die Süßwasserfauna Deutschlands, H. 17. Jena: G. Fischer 1909.
- Lutz, A.: Zur Lebensgeschichte des *Distoma hepaticum*. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., Bd. 11, S. 783. 1892.
- Weiteres zur Lebensgeschichte des *Distoma hepaticum*. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., Bd. 13, S. 320. 1893.
- Vorbemerkungen zum Studium der Entwicklungsgeschichte brasilianischer Trematoden. Mem. do inst. Oswaldo Cruz Bd. 14, H. 1, S. 95. 1922; Translation S. 71.
- Marek, J.: Die Leberegelkrankheit, ihre Bedeutung und Bekämpfung. Berl. tierärztl. Wochenschr. Jg. 32, Nr. 7, S. 73; Nr. 8, S. 84 und Nr. 9, S. 90. 1916.
- Erfolgreiche Behandlung der Leberegelkrankheit. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 25, S. 273, 289, 299 u. 307. 1917.
- Die Leberegelkrankheit, ihre Behandlung und Bekämpfung. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1919, Nr. 7, S. 73.
- Mehlis, C. F. S.: Observ. anat. de Dist. hep. et lanceol. Göttingen 1825.
- Meyer, J. R., and S. B. Pessoa: A study on the toxicity of carbon tetrachloride. Americ. Journ. of trop. med. Bd. 3, S. 177. 1923.
- Montgomerie, R. F.: The treatment of liver rot with preparations of male fern — a historical survey. Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 39, H. 1, S. 38. 1926.
- Morel, Ch.: Recherches sur le tetrachlorure de carbone et sur son emploi comme anésthésique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 84, Nr. 25, S. 1460. 1877.
- Moussu, G.: La mortalité des moutons par distomatose. Rec. de med. vet. Bd. 88, S. 1. 1911.
- Cachexie aqueuse par distomatose. Rec. de med. vet. Bd. 91, Nr. 3, S. 75. 1914.
- Moussu, G., et R. Moussu: Traité des maladies du gros bétail. 4. Aufl. Bd. 1, S. 340—354. Paris: Asselin et Houzeau 1922.
- Müller, J.: Vergleichende Untersuchungen über die narkotische und toxische Wirkung einiger Halogenwasserstoffe. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 109, S. 276. 1925.
- Mukoyama, T.: Experimental study of the transmigratory route of the liver distome in the body of the final host. Aichi Igakkwai Zasshi Bd. 29, Nr. 2. 1922. Ref.: Japan. med. world Bd. 2, Nr. 8, S. 243. 1922 und Bull. de l'inst. Pasteur Bd. 21, S. 859. 1923.
- Nöller, W.: Die Lebensweise und Bekämpfung des Leberegels. Mitt. d. Dtsch. Landw.-Ges. Jg. 1924, St. 18, S. 326.
- Die Leberfäule (Leberegelkrankheit) unserer Haustiere. Ihr Wesen, ihre Bedeutung und ihre Bekämpfung. Jena: G. Fischer 1925.
- Zur Kenntnis der Tierwelt von Schafftränken der Liebringer Mulde (Deube) und des Döllstedter Kessels bei Stadilm in Thüringen. 1. Teil. Eine Cercarie aus *Pisidium fontinale* und Versuche zur Ermittlung ihres Hilfswirtes und Wirtes. Dtsch. tierärztl. Wochenschrift Jg. 33, Nr. 46, S. 795. 1925.
- Prof. Mareksches Distol. Prüfungsprotokoll. Münch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 1926, Nr. 14, S. 172.
- Nöller, W., Kluschke, A., und F. Schmid: Versuche mit Leberegeln mit besonderer Berücksichtigung des Tetrachlorkohlenstoffes. Münch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 21, S. 261; Nr. 22, S. 277; Nr. 23, S. 296; Nr. 24, S. 309. 1926. (Mit einem umfangreichen Literaturverzeichnis über moderne Anthelminthica [Tetrachlorkohlenstoff, Oleum chenopodii, Schwefelkohlenstoff, Chloroform, Arecolin usw.] )
- Nöller, W., und K. Sprehn: Die Entwicklung des Leberegels bis zur Cercarie in *Limnaea stagnalis*. Berl. tierärztl. Wochenschr. Jg. 40, Nr. 29, S. 369.
- Das Verhalten von Miracidien des Leberegels *Fasciola hepatica* in *Limnaea palustris*. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 33, Nr. 37, S. 611. 1925.
- Nörr: Versuche bei der Einführung des Leberegelmittels *Serapis 444* in Bulgarien. Münch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 77, Nr. 12, S. 137. 1926.
- Odhner, T.: *Dicroc. dendriticum* (Rud.), der „richtige“ Name des kleinen Leberegels. Zool. Anz. Bd. 35, S. 317. 1910.

- Ohling, H.: Über die Verteilung des Kupfers im tierischen Organismus nach Verabreichung von Kupfersulfat per os. Vet.-med. Inaug.-Diss. Hannover. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 33, S. 616. 1925.
- Olpp, G.: Beiträge zur Medizin in China. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 14, Beih. 5, S. 83. 1910, bzw. Day and Jefferys in China med. journ. 1908, S. 107.
- Olt, A., und A. Ströse: Die Wildkrankheiten und ihre Bekämpfung. S. 260. Neudamm: J. Neumann 1924.
- Opel: Zur Statistik der Leberegelseuche. Münch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 76, Nr. 29, S. 617. 1925.
- Oppermann, Th.: Lehrbuch der Krankheiten des Schafes. 2. Aufl. S. 194. Hannover: Schaper 1921.
- Orth u. C. Sprehn: Einiges zur Leberegelseuche. Münch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 76, Nr. 47, S. 1021; Nr. 48, S. 1051. 1925.
- Osten, V.: Distomatose beim Pferd. Berl. tierärztl. Wochenschr. Bd. 33, S. 365.
- v. Ostertag, R.: Handbuch der Fleischschau. 7. und 8. Aufl. Stuttgart, F. Enke 1923. Das.: Saugwürmer Bd. 2, S. 72; Leberveränderungen Bd. 1, S. 522 u. 53.
- Pallas, P. S.: De inf. viventibus intra viventia. Diss. Lugd. Batav. 1760.
- Palm, A.: Praktische Heilversuche mit dem neuen Leberegelmittel der Serapis. Münch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 76, Nr. 34, S. 730. 1925.
- Périscaud, H.: Du traitement de la distomatose. Progr. vét. agen. Jg. 21, Nr. 28, S. 873. 1908.
- Perroncito, E.: Sulla cacheria ittero-verminosa. Studi e considerazioni. Ann. r. acad. d'agric. di Torino Bd. 28, S. 83.
- Piana, G. P.: Le cercarie d. moll. stud. in rapp. colla pres. del. Dist. epat. e Dist. lanc. La clinica veter. Bd. 5. 1882.
- Porter, A.: The experimental determination of the vertebrate hosts of some South African Cercariae from the molluscs *Physopsis africana* and *Limnaea natalensis*. Med. journ. of South Africa Bd. 15, S. 128. 1920. Ref. Trop. vet. bull. Bd. 8, S. 206 und Trop. diseases. bull. Bd. 16, S. 131.
- The life history of the African sheep and cattle-fluke, *Fasciola gigantica*. South African. journ. scienc. Bd. 17, Nr. 1, S. 126. 1920.
- Prietsch: Distomatose bei Pferden. Sächs. vet. Ber. 1906, S. 64.
- Raillet, A., Moussu, G., et A. Henry: Éssais sur la prophylaxie et le traitement de la distomatose. Réc. de med. vét. Bd. 88, S. 232. 1911.
- Essai de traitement de la distomatose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 70, S. 427. 1911.
- Recherches expérimentales sur le développement de la douve hépatique (*Fasciola hepatica* L.). Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, Nr. 1, S. 1. 1911.
- Recherches sur le traitement de la distomatose du mouton. Réc. de med. vét. Bd. 88, S. 283. 1911.
- Ransom, B. H., and M. C. Hall: The action of anthelmintics on oarasites located outside of the alimentary canal. U. S. Depart. of agric. Bur. of anim. ind. Bull. 1912, S. 153.
- Ravenna: Die histologischen Veränderungen in der Rinderleber bei Distomatose. Clin. vet. sez. prat. setin. 1910, S. 409.
- Reed, J. G.: Carbon tetrachloride and oil of chenopodium in helminthiasis. Brit. med. journ. 1923, 23. Juni, S. 1048.
- Risque, J. R.: Note sur la distomatose et la bilharziose humaine en Venezuela. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 14, 382. 1921 (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26, S. 18).
- Romagnoli, M.: Salol in hepatitis distomatoses. Americ. vet. rev. New York Bd. 27, S. 245. 1903.
- Rosenberger, R. C.: Quadruple inf. with partic. Ref. to Fasc. hep. Proc. pathol. soc. Philadelphia N. S. Bd. 14, S. 109. 1911.
- Saito, S.: Beiträge zur Kenntnis der geographischen Verbreitung des *Distoma hepaticum*. Réc. de med. vét. Bd. 90, Nr. 1. 1906.
- Samson: Die Distomatose des Rindes. Réc. de med. vét. 1911, S. 159.
- Schaper, A.: Die Leberegelkrankheit der Haussäugetiere. Eine ätiologische und pathologisch-anatomische Untersuchung. Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Pathol. Bd. 16, S. 1. 1889.

- Schaper, A.: Die Leberegelkrankheit der Schafe. Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Pathol. Bd. 16, S. 1. 1890.
- Schellenberg, A.: Ovogenese, Eireifung und Befruchtung von *Fasciola hepaticum*. Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 6, S. 443. 1911.
- Schermer: Versuche über die Behandlung der Leberegelseuche. Dtsch. tierärztl. Wochenschrift. Nr. 39, S. 491. 1921.
- Schiche, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung einiger als Anthelmintica gebrauchter Stoffe auf Paramaecien, rote Blutkörperchen, Regenwürmer und Spulwürmer. Inaug.-Diss. München 1926.
- Schlegel: Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Pathol. Bd. 16; Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 23, S. 358. 1912.
- Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 18, S. 76. 1916.
- Schmid, F.: Einiges zur Geschichte der Leberegelseuche. Münch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 76, Nr. 41, S. 885. 1925.
- Schmidt: Darstellung und Ansicht der jetzt herrschenden Rindvieh- und besonders Schafkrankheit, von dem gemeinen Mann „die Fäule“ genannt. 1816.
- Schmidt: Leberegelseuche im Vilstal. Münch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 76, Nr. 31, S. 679. 1924/25.
- Schmidt, Ludwig: Über eine durch Leberegel bedingte Seuche beim Meerschweinchen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., Bd. 91, H. 5, S. 315.
- Schmidt, O.: Zur Bekämpfung der Leberegelseuche. Dtsch. tierärztl. Rundschau Bd. 31, Nr. 48, S. 854. 1925.
- Schorr, J.: Das Bodenkulturwesen im Ursprungsgebiet der Glonn und seine volkswirtschaftliche Bedeutung; insbesondere sein Einfluß auf die Unterdrückung der Tierkrankheiten. Münch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 75, Nr. 13, S. 237. 1924.
- Seiichi Yagi: Physiologische Wertbestimmung von Filixsubstanzen und Filixextrakten. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 3. 1924.
- Sénevet, C.: Un cas de distomatose hépatique. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis Bd. 11, S. 166. 1920 (T. d. B. Bd. 16, S. 130).
- Senki - Enzel: The anthelmintic effect of carbon tetrachloride (CC 14) in ankylostomiasis. Taiwan Igakki Jasski 1923, Nr. 228. Ref.: Trop. dis. bull. Bd. 20, Nr. 12, S. 956.
- Servantiè: Recherches de la déviation du complément dans la distomat. hum. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 81, S. 699. 1921.
- Sheather, A. L.: The detection of wormeggs in the faeces of animals and some experiments in the treatment of parasitic gastritis in cattle. Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 36, Nr. 2, S. 71. 1923.
- Sierra, I. M. Romero: Contribution al estudio de la parasitologia en Venezuela. Gac. med. de Caracas Bd. 15, S. 124. 1918; Journ. of parasitol. Bd. 5, S. 80.
- Sodero, G.: Della cirrosi ipertrofica biliare per distomatosi dell'adenoma biliare. Clin. vet. Bd. 12, S. 484. 1889.
- Ssnitzin, D.: Neue Tatsachen über die Biologie der *Fasciola hepatica* L. Vorläufige Mitteilung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., Bd. 74, S. 280. 1914.
- Stevenel, M.: Essais de traitement des parasitoses intestinales par de tetrachlorure de carbon en capsules. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 18, S. 460. 1925.
- Stiles, C. W.: Frogs, Foads and Carp as eradicators of fluke dis. Ann. rep. Bur. of anim. ind. (1901) Bd. 18, S. 220. 1902.
- Stiles, Ch. W., and A. Hassall: The inspection of meats for animal parasites. U. S. Departments of agriculture. Bureau of animal industry. Bull. Nr. 19, S. 161. 1898.
- Index catalogue of medical and veterinary zoology. Subjects: Trematoda and trematode diseases. Treasury department, Public health and marinehospital service of the United States. Hygienic laboratory. Bull. Nr. 37, S. 401. 1908.
- Straub, W.: Die Filixgruppe. Handb. d. experim. Pharmakologie Bd. 2, 2. Hälfte, S. 1548. 1924.
- Tetrachloorkoolstofvergiftiting in twaalf gevallen. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 65, H. 5. 1925.

- Taylor, H. F.: A case of hypersensitiveness to carbontetrachlorid. Journ. of the Americ. med. ass. Bd. 84, Nr. 4, S. 280. 1925.
- Takasaka, T.: Über Lungenblutungen bei der akuten Tetrachlormethanvergiftung. Dtseh. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 6, S. 488. 1925.
- Thienel, M.: Neue erfolgreiche Versuche zur Bekämpfung der Leberegelseuche. Münch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 76, Nr. 29, S. 621; Nr. 32, S. 704. 1925.
- Serapis Sb. 444 in der größeren Praxis. Münch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 77, Nr. 11, S. 125; Nr. 12, S. 137. 1926.
- Thomas, P.: Rep. of exper. on the develop. of the liver-fluke. London 1881.
- Thomas, A. P.: The life-history of the liver fluke. Quart. journ. of microscop. science New ser. Bd. 23, S. 99. 2 Tafeln. 1883.
- Ullmann: Enzyklopädie der technischen Chemie. Bd. 11, S. 119. Berlin-Wien: Urban & Schwartzberg 1922.
- McVail, J. B.: Carbon tetrachloride in helminthiasis. Indian med. gaz. Bd. 57, Nr. 8, S. 260. 1922.
- Vogel, R.: Einige Beobachtungen über das Vorkommen von Wurmparasiten bei den Feldtruppen und Kriegsgefangenen auf Grund von Faecesuntersuchungen. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., Bd. 83, S. 456. 1919.
- Über das intra vitam beobachtete Vorkommen des großen Leberegels (*Fasciola hepatica* L.) bei einem Kinde. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., Bd. 87, S. 556. 1922.
- Waldmann, G.: Vorkommen des *Distoma hepaticum* bei einem 6 Tage alten Kalb. Jahresber. Vet.-Med. (Jahrg. 1909). Berlin 1910, S. 114.
- Ward, R. G.: Hepat. distomiasis in man. Brit. med. journ. 1911, S. 931.
- Ward, H. B., and Whipple, G. Ch.: Frehsvater biology. New York: J. Wiley and sons 1918.
- Wederinkow: Krankheiten der Kamele. Arch. f. Vet.-Med. 1893, S. 143.
- Weinland, D. F.: Zur Weichtierfauna der Schwäbischen Alb. Jahreshefte d. Ver. f. vaterländ. Naturk. in Württemberg Jg. 32, S. 234, insbesondere S. 330. 1876.
- Weinland, E., und Th. v. Brand: Beobachtungen an *fasciola hepatica* (Stoffwechsel und Lebensweise). Ztschr. f. vergl. Physiologie Bd. 4, Heft 2, S. 212. 1926.
- Wells, H. S.: A quantitative study of the absorption and excretion of the anthelmintic dose of carbon tetrachloride. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 25, S. 235. 1925.
- Wickel, P.: Die Geschichte des Kupfers in der Medizin. Inaug.-Diss. Berlin 1925.
- Wirth, F.: Über die Bildung von Phosgen aus Tetrachlorkohlenstoff. Chem.-Ztg. Jg. 49, Nr. 88, S. 615. 1925.
- Wolffhügel: *K. Fasciola hepatica* im Leberparenchym. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh., u. Hyg. d. Haustiere Bd. 2, S. 546. 1907.
- Zagelmeier: Leberegelfunde am Schlachthof Nürnberg. Münch. tierärztl. Wochenschr., Bd. 76/51, S. 1150. 1925.
- Zarnick, B., F. Zschocke: Seltene Parasiten des Menschen. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., Bd. 12, S. 500.
- Zürn, F. A.: Die tierischen Parasiten auf und in dem Körper unserer Haussäugetiere. Weimar: Fr. Voigt 1882.
- Zwaardemaker: Cirrhosis parasitaria. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 120, S. 277. 1890.
- Homöopathische Heilversuche an kranken Haustieren. Dritter Brief: Heilung der Schafe. Von einem Laien. 1843.

# IV. Der heutige Stand der Physiologie des Höhenklimas<sup>1)</sup>.

Von  
**A. Loewy-Davos.**

Mit 13 Abbildungen.

<b>Inhalt.</b>		Seite
I. Einleitung . . . . .		312
II. Klimatische Bemerkungen . . . . .		313
1. Der Wassergehalt der Höhenluft . . . . .		313
2. Erfassung der Gesamtwärmefaktoren . . . . .		315
3. Klimatypen . . . . .		317
4. Höhenstrahlung . . . . .		318
5. Strahlenwirkung auf die Wärmeverhältnisse des Körpers . . . . .		319
6. Strahlenwirkung auf das Sehorgan . . . . .		321
7. Die Lufterlektrizität im Hochgebirge . . . . .		322
8. Keimgehalt . . . . .		324
III. Physiologische Wirkungen . . . . .		324
1. Verhalten des Blutes . . . . .		325
2. Der Kreislauf . . . . .		328
Der Blutdruck . . . . .		328
Capillarblutströmung . . . . .		331
3. Das Verhalten des Herzens . . . . .		332
4. Die Atmung . . . . .		334
Die Atemgröße . . . . .		334
Die Erregbarkeit des Atemzentrums . . . . .		335
Die alveolare Kohlensäurespannung . . . . .		336
5. Sauerstoffmangel und Acidose . . . . .		337
6. Der Gesamtstoffwechsel . . . . .		340
7. Der Eiweißstoffwechsel . . . . .		343
Verhalten des Harns . . . . .		344
Verhalten der Gewebe . . . . .		345
Der Nucleinstoffwechsel . . . . .		346
7a. Der Kohlenhydratstoffwechsel . . . . .		347
8. Der Mineralstoffwechsel . . . . .		347
9. Weitere Wirkungen der Bestrahlung . . . . .		348
10. Zustandekommen der Bestrahlungswirkungen . . . . .		349
11. Beeinflussung des vegetativen Systems . . . . .		350

<sup>1)</sup> Aus dem Schweizerischen Institut für Hochgebirgsphysiologie und Tuberkuloseforschung in Davos.

12. Beeinflussung des Nervensystems . . . . .	350
13. Pharmakologisches . . . . .	352
14. Mechanische Wirkungen des Höhenklimas . . . . .	354
15. Anthropologisches . . . . .	356
16. Anpassungserscheinungen an das Höhenklima . . . . .	357
17. Bergkrankheit . . . . .	360
18. Auffassung der Höhenklimawirkung . . . . .	363
Literatur . . . . .	363

## I. Einleitung.

Wenn ich, einem Wunsche der Schriftleitung dieser „Ergebnisse“ nachkommend, im folgenden über die neueren Untersuchungen kurz zusammenfassend berichte, die die Kenntnisse über die Höhenklimawirkungen bereichert und die Auffassungen über sie an manchen Punkten verändert haben, so geschieht dies mit einigen Bedenken, denn wenn auch die Physiologie der Höhenklimawirkung gefördert wurde, so haben sich doch nur für einige Punkte dadurch Beziehungen zur Hygiene ergeben, Beziehungen allerdings, die sowohl ihre theoretische wie praktische Seite betreffen. Das mag die Mitteilung an dieser Stelle in etwas rechtfertigen.

Die Untersuchungen, über die ich berichten möchte, sind in den letzten drei Jahren ausgeführt worden. Auf die früheren werde ich nur, soweit der Zusammenhang es erfordert, eingehen; denn sie sind von mir in Dietrich-Kaminers „Handbuch der Balneologie und Klimatologie usw.“ zusammengestellt worden (1). Allerdings wird ein Vergleich der dort ausgesprochenen Ansichten mit den jetzigen zeigen, daß erstere an manchen und nicht unwesentlichen Stellen überholt sind und nicht mehr als zutreffend anerkannt werden können. —

Die Hochgebirgsphysiologie nahm früher eine Art Sonderstellung ein in Anbetracht der Natur der Wirkungen, die das Höhenklima auslöste. Als ein wesentliches Ergebnis der neueren Forschungen möchte ich den Gedanken voranstellen, daß diese Sonderstellung allmählich schwindet. Sie war dadurch bedingt, daß man schon in mittleren Höhen Wirkungen fand, für deren Entstehung man eine zutreffende Erklärung nicht geben konnte, funktionssteigernde Wirkungen, für die eine klare Ursache nicht zu finden war. — Funktionssteigerungen waren ja in verschiedenen Klimaten gefunden worden. Aber da kannte man ihre Ursachen; man wußte aus Laboratoriumsversuchen, daß Kälte und Luftbewegungen, die ja in fast allen Klimaten als Klimafaktoren enthalten sind, anregend auf eine ganze Reihe von Funktionen wirken. Im Höhenklima fand man Funktionssteigerungen jedoch auch unter Ausschluß aller bekannten erregend wirkenden Klimafaktoren. Dieser Effekt war zunächst um so unerklärlicher, als er in Versuchen in der verdünnten Luft pneumatischer Kabinette [Loewy (2) und spätere] nicht oder doch nur in viel geringerem Ausmaße gefunden werden konnte.

Jetzt beginnt sich das Höhenklima in die Reihe der übrigen Klimate einzufügen. Es hat nur die eine Besonderheit, daß alle primär körperlichen Wirkungen der übrigen Klimate ihren Ausgangspunkt von der Haut aus nehmen, und — soweit sie nicht die Haut selbst betreffen — reflektorisch vor sich gehen, abgesehen von einigen Strahlenwirkungen. Beim Höhenklima jedoch werden die durch die Luftdruckerniedrigung veranlaßten Wirkungen in einer Reihe von



Zentren des Nervensystems — und zwar kommen gerade lebenswichtige Zentren in Betracht — oder in inkretorischen Drüsen ausgelöst oder sie gehen direkt vom Erfolgsorgan selbst aus. —

Man kann die physiologischen Höhenklimawirkungen in unspezifische und spezifische scheiden. Die ersten sind diejenigen, die man auch in allen anderen Klimaten bei entsprechender Wetterlage findet. Die letzteren kommen dem Höhenklima allein zu. Nur diese sollen uns hier beschäftigen. Sie müssen ihre Ursache haben in den dem Höhenklima spezifischen Klimafaktoren, die in der mit der Höhe fortschreitenden Luftverdünnung, in den Besonderheiten der Sonnenstrahlung, in den elektrischen Verhältnissen der Höhenluft bestehen.

## II. Klimatische Bemerkungen.

1. Der Wassergehalt der Höhenluft. Neben diesen drei spezifischen zeigen aber auch einige unspezifische Klimafaktoren Besonderheiten gegenüber anderen Klimaten, die physiologisch und hygienisch von Bedeutung werden können. Zunächst der Wassergehalt der Höhenluft. Mit zunehmender Höhe nimmt ceteris paribus der Wassergehalt der Luft mehr und mehr ab, und zwar erheblich schneller als der Luftdruck. Die bestehenden Beziehungen zeigt am besten die von Hann angegebene Tabelle.

Tabelle 1.

Seehöhe m	Abnahme des Dampfdruckes der Atmosphäre mit der Höhe	Abnahme des Luftdruckes der Atmosphäre mit der Höhe
	Wasserdampf	Luftdruck
0	1,00	1,00
1000	0,73	0,88
2000	0,49	0,78
3000	0,35	0,69
4000	0,24	0,61
5000	0,17	0,54
6000	0,12	0,47
7000	0,08	0,42
8000	0,06	0,37

Aus der Tabelle ergibt sich, daß, wenn Wasserdampfspannung bzw. Wasserdampfmenge in Meereshöhe gleich 1 gesetzt werden, in 1000 m Höhe die Wasserdampfmenge nur noch  $\frac{3}{4}$  der ursprünglichen beträgt, der Luftdruck aber fast noch 90%. In 2000 m ist erstere schon auf die Hälfte, letzterer noch nicht auf  $\frac{3}{4}$  gesunken. In 4000 m Höhe enthält die Luft nur noch  $\frac{1}{4}$  ihrer Wassermenge, aber der Luftdruck ist noch nicht um 40% gesunken.

Die ältere ärztliche Klimatologie legte ihren Betrachtungen über den Einfluß des Wassergehaltes der Atmosphäre die sog. relative Feuchtigkeit derselben zugrunde, die mit Hann als der zweckmäßigste Ausdruck für den Grad der Luftfeuchtigkeit angesehen wurde. In den letzten Jahren hat man diesen Standpunkt mehr und mehr verlassen. Einerseits hat man, was früher schon Flügge, Denecke, H. Meyer befürwortet hatten, an Stelle der relativen Feuchtigkeit das Sättigungsdefizit gesetzt, sodann baute man nach dem Vor-

gange von Carl Spengler den Begriff der „physiologischen“ relativen Feuchtigkeit bzw. des „physiologischen“ Sättigungsdefizites weiter aus, um ihn den physiologischen Betrachtungen zugrunde zu legen. Man nahm also die Körpertemperatur des Menschen als Nullpunkt und berechnete aus dem absoluten Wassergehalt der Atmosphäre das Sättigungsdefizit bzw. die relative Feuchtigkeit für eine Lufttemperatur von  $36,5^{\circ}$ .

Was zunächst die Ersetzung der relativen Feuchtigkeit durch das Sättigungsdefizit betrifft, so scheint mir die uneingeschränkte Empfehlung dieses Vorgehens nicht gerechtfertigt. Berechtigt ist sie sicher für die Bestimmung der Wasserabgabe seitens der Lungen; denn für diese kommt es auf die absoluten Wassermengen an, die bei der Einatmung in die Lungen geführt werden, um festzustellen, wieviel von ihnen abgegeben werden muß, um die geatmete Luftmenge für die Temperatur von  $37^{\circ}$ , auf die sie erwärmt wird, mit Wasser zu sättigen. Hier ist auch die Einführung des „physiologischen“ Sättigungsdefizites durchaus eindeutig, denn für die Wassermengen, die die Lungen abgeben können, und für die Frage, ob die Einatemungsluft überhaupt noch wasseraufnahmefähig ist, kommt es ja darauf an, wieviel an ihrer vollkommenen Sättigung nicht bei ihrer eigenen Temperatur, sondern nach ihrer Erwärmung auf  $37^{\circ}$  noch fehlt. Sie kann an sich vollkommen mit Wasserdampf gesättigt sein und doch in den Lungen noch reichliche Mengen aufnehmen.

Um einige Beispiele zu geben, die sich bei Knoll finden:

Physiologisches Sättigungsdefizit i. M. Januar bis März:

Arosa 44,7. Davos 44,3, Clarens 42,7, Lugano 42,5.

Diese Zahlen geben angenähert die Milligramm Wasser, die pro Liter Atemluft von den Lungen abgegeben werden.

Berechtigt ist diese Betrachtung auch für den Umfang der von der Haut des menschlichen Körpers erfolgenden Ausstrahlung.

Zweifelhaft scheint mir aber der Ausgang vom physiologischen Sättigungsdefizit für die Wasserabgabe von der Haut, die ja hinsichtlich des Wasser- und Wärmehaushaltes die größere Rolle spielt als die Wasserabgabe von den Lungen, da sie den drei- bis vierfachen Betrag dieser ausmacht. Hier steht die Frage im Vordergrund, wieviel Wasser die die Haut begrenzenden Luftschichten bei ihrer doch weit niedrigeren und in gewissen Grenzen schwankenden Temperatur aufnehmen können. Dafür ist, abgesehen von der Verschiedenheit der klimatischen Elemente, besonders von der Stärke der Luftbewegungen, die Art und der Umfang der Bekleidung von wesentlicher Bedeutung.

Die Zugrundelegung des physiologischen Sättigungsdefizites führt für das Höhenklima rechnerisch zu Werten für die Wasserabgabe, die mit den Tatsachen nicht in Einklang stehen. So soll nach Dorno (1) in 2000 m Höhe, wo die Luft nur noch halb so feucht und um 22% dünner ist als in Meereshöhe, die Wasserabgabe vom Körper um 52% vermehrt sein. Wäre das der Fall, so müßte dementsprechend die Wasserzufuhr vermehrt, der Durst gesteigert sein, was vielleicht für die ersten Tage des Höhengaufenthaltes, weiterhin aber nicht zutrifft. Direkte, später zu veröffentlichende Versuche zeigten mir, daß die Wasserabgabe in Davos gegenüber Berlin nicht deutlich vermehrt ist.

Für die Hautwasserabgabe kann man zwar in vielen Fällen, wenn auch nicht in allen, das Sättigungsdefizit, allerdings nicht das physiologische Sättigungsdefizit, an Stelle der relativen Feuchtigkeit zum Maßstabe nehmen. Aber für andere Vorgänge dürfte selbst dies nicht richtig sein, und der Begriff der relativen Feuchtigkeit seinen Wert behalten. So schon für das Gefühl feuchter oder trockener Luft; dieses richtet sich nach der relativen Feuchtigkeit und nicht nach dem Sättigungsdefizit. Ferner hängt die Beeinflussung der Hornschicht der Haut und ihrer Anhangsgebilde — Haare, Nägel — von dem Werte der relativen Feuchtigkeit ab, wie auch alle hygroskopischen organischen Gebilde, soweit die Luftfeuchtigkeit in Betracht kommt, entsprechend der relativen Feuchtigkeit verändert werden.

**2. Erfassung der Gesamtwärmefaktoren.** Weiterhin ging das Streben der modernen medizinischen Klimatologie dahin, die Einwirkung der Wärmefaktoren des Klimas in ihrer Ganzheit zu erfassen und auf möglichst einfache Weise zum Ausdruck zu bringen.

Die hierauf bezüglichen Bestrebungen finden sich zusammengestellt bei Loewy [(1) S. 87ff.] und bei Dorno (2). — Ein besonderes Interesse und besondere Verbreitung hat neuerdings ein von L. Hill angegebenes und „Kathetermometer“ genanntes Instrument gewonnen. Es ist ein Alkoholthermometer, das zwischen 100 und 95° F in ein Zehntel Grad geteilt ist. Es wird über 100° erwärmt und mit Stoppuhr die Zeit festgestellt, in der es sich auf 95° abkühlt. Es wird teils trocken benutzt, wobei Leitung und Strahlung die Abkühlung bewirken, teils mit feuchtem Stoff überzogen, wobei auch die Verdunstung mitwirkt. Ein Eichfaktor ergibt aus der Abkühlungszeit die Abkühlungsgröße in  $\frac{1}{1000}$  gcal pro Quadratcentimeter und Sekunde. Die Eichung ist ausgeführt unter wechselnden Temperaturen, Luftfechtigkeiten und Luftgeschwindigkeiten. Daraus konnte Hill eine Formel aufstellen, in die Lufttemperatur und Luftbewegung eingehen, und mittels derer die Abkühlungsgröße bei Kenntnis dieser Faktoren berechnet werden kann. Die gefundene Wärmeabgabe in Mikrocalorien ist natürlich nicht der von der menschlichen Haut gleichzusetzen.

Dabei fanden sich z. B. folgende Werte für den Monat Januar (vgl. Knolla a. a. O.):

	Trockenes Thermometer	Feuchtes Thermometer
Arosa . . . . .	24,6	48,8
Davos . . . . .	22,5	40,1
Agra (Lugano) . .	21,6	36,6
Potsdam . . . . .	52,4	89,9

(berechnet von Dorno).

Am günstigsten steht demnach das am Südfuß der Alpen gelegene Agra; nicht viel ungünstiger verhalten sich die beiden bündnerischen Orte Arosa und Davos. Viel ungünstiger steht Potsdam. Beim feuchten Thermometer verhält sich in ihm die Abkühlung wie 1,86 und 2,2 : 1 gegenüber den letzteren beiden Orten, wie 2,5 : 1 gegenüber Agra.

Jüngstens ist nun von Thilenius und Dorno ein neues Instrument konstruiert und von Dorno (3) beschrieben worden, das demselben Zwecke dient, aber vollkommener ist: das Frigorimeter [vgl. darüber Dorno (3)]. Eine massive, geschwärzte Kupferkugel wird auf elektrischem Wege auf 33° erwärmt. Bei Abkühlung schaltet sich automatisch ein Heizstrom ein, der bei Erreichung

von  $33^{\circ}$  unterbrochen wird. Je stärker die Abkühlung, um so länger dauert die Zuführung von Heizstrom, so daß die Heizzeit einen Maßstab für den Umfang der Abkühlung ergibt. Ein Eichfaktor gestattet aus der Heizzeit im Verhältnis zur Beobachtungszeit die Abkühlung in  $\frac{1}{1000}$  gcal pro Quadratcentimeter und Sekunde abzulesen.

Zweck und Ziel des Apparates können also auch hier ebenso wie bei Hills Katathermometer und bei seinen weniger vollkommenen Vorgängern nur sein, die physikalische Abkühlungsgröße zu messen. — Das Instrument soll aber bestimmt sein, die physiologische Abkühlungsgröße erkennen zu lassen. Physiologische Abkühlungsgröße ist nun kein wohldefinierter, vielmehr ein mehrdeutiger Begriff, und deshalb in der Physiologie nicht gebräuchlich. Der Ausdruck kann bedeuten die Abkühlungsgröße der Haut und Unterhaut oder die des Gesamtkörpers. In Analogie zu dem, was das Frigorimeter an leblosen Körpern mißt, sollte man letzteres annehmen, jedoch ist dies am Menschen natürlich unmöglich. Denn selbst bei erheblichen Kälteeinwirkungen bleibt die Körpertemperatur zunächst ungeändert, kann sogar um einige Zehntel Grade steigen. Es kann also nur die Abkühlung von Haut und Unterhaut in Betracht kommen, das Sinken der Hauttemperatur festgestellt werden. In der Tat ist ja schon von Vincent, später von Dorno gezeigt worden, daß Beziehungen zwischen Abkühlung lebloser Körper und Hauttemperatur bestehen.

Nun darf man beim leblosen Körper Abkühlung gleich Wärmeentziehung setzen, nicht aber bei dem mit Regulationseinrichtungen versehenen Menschen, so daß das Frigorimeter bei diesem nichts über die Wärmeentziehung auszusagen vermag. Bei jeder Kälteeinwirkung wird die Wärmeabgabe herabgesetzt, nicht selten so stark, daß die Binnentemperatur steigen kann, ohne daß dabei — und das ist wesentlich — die Wärmeproduktion gesteigert ist. Diese spielt ja für die Wärmeregulierung des Menschen eine sekundäre Rolle. Es trifft also nicht zu, was wiederholt angegeben wurde, daß Klimata mit geringer, am Katathermometer oder Frigorimeter abgelesener Abkühlungsgröße einen geringen Anspruch an die Wärmeproduktion stellen, solche mit starker Abkühlung einen erheblichen.

Das Frigorimeter kann nur die Ansprüche angeben, die an unsere Wärmeregulation gestellt werden, und das sind im wesentlichen die der Verminderung der Wärmeabgabe dienenden Vorgänge, die energetisch nicht ins Gewicht fallen.

Nur in diesem Sinne können die 5 Typen betrachtet werden, die Dorno (2) aus den Hillschen Formeln für die Abkühlungsgröße bestimmt hat, nicht in dem Sinne differenten Wärmeumsatzes, differenter Wärmeproduktion, was behauptet wird. — Zum Schluß möchte ich der Meinung Ausdruck geben, daß für physiologische Betrachtungen und ebenso für praktisch hygienische und klinische die Bestimmung der Abkühlungsgröße, d. h. die summarische Ermittlung der klimatischen Ansprüche an unsere Wärmeregulierung nicht in jeder Hinsicht von Vorteil ist. Sie orientiert uns gut und besser als bisher über den Umfang der wärmeregelnden Ansprüche, aber nicht, woraus diese hervorgehen, was zu wissen wichtig ist. Denn um z. B. eine am Frigorimeter gefundene zu starke Abkühlung zu vermindern, müßte man feststellen, durch welchen Klimafaktor sie vorzugsweise bewirkt wird, und somit die Abkühlungsgröße doch wieder analytisch zerlegen.

**3. Klimatypen.** Dorno hat für die 5 von ihm unter Zugrundelegung der Abkühlungsgröße bestimmten Klimatypen — Seeklima (Borkum), Flachland (Potsdam), geschütztes Hochtal (Davos), geschützter Winterkurort (Lugano), Wüstengrenze (Assuan) — eine graphische Darstellung gegeben, die er „spezifisch medizinisches Klimogramm“ nennt [(1) S. 55, (2) S. 404]. Hier kann nur kurz darauf hingewiesen werden. Es erlaubt, die Abkühlungsgröße des Kathermometers direkt abzulesen und zugleich den Einfluß, den Lufttemperatur und Wind darauf haben, zu entnehmen.

Aus ihm, wie aus den zugleich beigebrachten Tabellen [(2) S. 410ff.] ergibt sich nun die besonders hygienisch wichtige Tatsache, daß es im Höhenklima Orte gibt, an denen trotz extremer Temperaturschwankungen der Tages- und Jahresgang der Abkühlung nur wenig voneinander verschiedene Grenzwerte aufweisen. Die Abkühlungsgröße ist hier also nicht in erster Linie von der Temperatur abhängig. Das zeigen die Werte von Tab. 2, auf denen die Verhältnisse von Davos und Potsdam einander gegenübergestellt sind.

Tabelle 2. Abkühlungsgröße (trockener Apparat), Davos, Schattenwerte.

Stunde	Januar	März	Mai	Juli	September	November	Jahr
für Davos							
7 Uhr 30 Min. vorm. . .	23,3	19,8	16,6	14,3	15,6	19,2	18,1
1 Uhr nachm. . . . .	22,5	21,7	19,3	15,5	18,2	21,7	19,8
6 Uhr 30 Min. nachm.	21,8	23,6	19,8	14,4	15,9	20,8	19,4
Mittel	22,5	21,7	18,6	14,7	16,6	20,6	19,1
für Potsdam:							
7 Uhr 30 Min. vorm. . .	57,4	45,4	30,1	23,9	34,4	52,1	40,1
1 Uhr nachm. . . . .	50,6	36,9	28,7	19,0	27,2	43,0	33,4
6 Uhr 30 Min. nachm.	52,3	38,8	24,5	20,1	29,6	49,4	35,8
Mittel	52,4	40,4	26,1	21,0	30,4	48,2	36,1

Zunächst sind die Potsdamer Abkühlungswerte doppelt so groß wie die Davoser, sodann sind die Tages- und Jahresschwankungen doppelt bis dreifach so groß, obwohl die Temperaturschwankungen geringer sind als in Davos. Demgegenüber ist an letzterem Orte eine Tagesschwankung im Januar und Juli kaum vorhanden, was sich nach Dorno im Winter durch die bestehende Windstille, im Sommer durch die am Mittag die Lufttemperatur erniedrigende Luftbewegung erklärt.

So zeigen die Werte für die Abkühlungsgröße, daß in Hinsicht auf die Beanspruchung unserer Wärmeregulierung das Klima eines windstillen Hochtales ein sehr ausgeglichenes ist. Es ist das dieselbe Eigenschaft, die auch für die Sonnen- und Himmelsstrahlung, besonders auch für die Ultraviolettstrahlung, für die Luftfeuchtigkeit und für die luftelektrischen Elemente besteht. Auch für diese Klimafaktoren sind die Schwankungen im täglichen wie im Jahresverlauf viel geringer als im Tieflande.

Erwähnt sei hier, daß W. Knoche (2) vor einigen Jahren den „Austrocknungswert“ in die klimatologische Betrachtung eingeführt hat. Aus zahlreichen Verdunstungsmessungen aus verschiedenen Teilen Nordamerikas, die Bigelow formelmäßig dargestellt hat, berechnet Knoche neben geoklimatischen auch anthropoklimatische „Austrocknungswerte“, wobei er für letztere die Hauttemperatur des Menschen, nach den Formeln von Vincent berechnet,

zugrunde legt. Er stellt nach den Austrocknungswerten 8 Klassen auf, und — nach Dornos Berechnung — würde das windgeschützte Hochtal von Davos in einer der obersten, trockensten Klasse (Klasse 6) stehen.

**4. Höhenstrahlung.** Auf die Verhältnisse der Höhenstrahlung glaube ich nach der physikalischen Seite hin nicht näher eingehen zu sollen. Die Eigentümlichkeiten der Wärmestrahlung im Höhenklima, der Helligkeit, die Beziehungen von Sonnen- zu Himmelsstrahlung, die Ultraviolettstrahlung und die Schwankungen, die diese Größen im Tages- und Jahresgange erfahren, sind in den letzten Jahren wiederholt dargestellt worden, auch in für die Zwecke des Mediziners geeigneten Darstellungen [z. B. Dorno (1) und (5)]. Nur auf einige von meteorologischer Seite stammende Untersuchungen, die, außer in Fachkreisen, weniger bekannt sein dürften, und doch ärztliches Interesse haben, und auf einige neuere physiologische Befunde möchte ich hinweisen. Sie sind in ihren bisherigen Ergebnissen zusammenfassend dargestellt worden auf der 1925 in Davos abgehaltenen klimatologischen Tagung und in deren Verhandlungsbericht mitgeteilt.

Zunächst über die Schwächung, die die Sonnenstrahlung beim Durchgang durch die Atmosphäre erfährt. — Sie ist abhängig vom Sonnenstande, also von der Tages- und Jahreszeit, von der Höhe über dem Meere, der geographischen Breite, dem Wasserdampf- und Dunstgehalt der Atmosphäre.

Man hat bisher zu ihrer Messung den sog. Transmissionskoeffizienten zugrunde gelegt, d. h. also das Verhältnis der beobachteten zur extraterrestrischen Strahlungsenergie. Aber der Transmissionskoeffizient ist selbst eine schwankende Größe, abhängig vom Stande der Sonne, so daß er z. B. in den verschiedenen Jahreszeiten und in verschiedenen geographischen Breiten verschieden ist. Linke hat nun an dessen Stelle den Trübungsfaktor eingeführt, der die genannten meteorologischen Faktoren, die die Strahlungsschwächung bewirken, in sich vereinigt. Linke geht von einer „idealen“ Atmosphäre aus, d. h. von einer solchen, bei der die Strahlungsschwächung allein durch Extinktion, d. h. durch diffuse Reflexion an den atmosphärischen Gasen zustande kommt. Der Trübungsfaktor besagt, „wieviele ideale Atmosphären zusammengenommen die gleiche Extinktion ergeben würden, wie die jeweilig vorhandene trübe und feuchte“.

Dabei wird also nichts gesagt darüber, wodurch die Schwächung zustande kommt, ob durch diffuse Reflexion oder durch selektive Absorption, oder durch Reflexion an größeren, in der Atmosphäre vorhandenen Teilchen. Aber die Bestimmung des Trübungsfaktors läßt die Strahlungsschwächung unter verschiedenen Sonnenständen (wenn man die Luftmasse auf 760 mm Druck reduziert), also auch unter verschiedenen geographischen Breiten, Höhenlagen, Jahreszeiten miteinander vergleichen.

Linke hat zahlreiche Messungen über den Trübungsgrad der Atmosphäre zu verschiedenen Jahres- und Tageszeiten und an verschiedenen Orten ausgeführt, die zu interessanten und auch ärztlich-klimatologisch bedeutsamen Ergebnissen führten. So konnte Linke feststellen, daß nördlich gelegene Orte (Pawlowsk, Upsala) geringere Trübungsgrade haben als die mitteleuropäischen in der Ebene, daß Hochgebirgsorte, wie Davos und Arosa, im Sommer eine geringere atmosphärische Trübung aufweisen als in mittleren Höhen (Tanus, Allgäu) gelegene Orte, daß diese aber immer noch günstiger gestellt sind als große oder mittelgroße Städte in der Ebene.

Das zeigt Tab. 3 (gekürzt nach Linke):

Tabelle 3. Trübung der Atmosphäre.  
(Trübung der „idealen“ Atmosphäre<sup>1</sup> = 1.)

Ort	Monatsmittel		
	Januar	August	Jahresmittel
Davos . . . . .	1,49	1,92	1,85 <sup>1)</sup>
Arosa . . . . .	1,34	1,72	1,57 <sup>1)</sup>
Riezlern (Allgäu) . . . . .	1,55	2,33	2,09
Taunus (Observatorium) . . . . .	1,38	2,56	2,10
Frankfurt a. M. . . . .	3,55	3,80	3,48
Potsdam . . . . .	1,83	2,88	2,05
Upsala . . . . .	1,53	1,83	1,76

Für den europäischen Kontinent nimmt Linke als Mittelwert 2,25; in den Passatzonen fand er im Winter 2,1–2,2; argentinische Anden 1,2–1,4; nahe den Capverdischen Inseln, wo die Luft vielen von der Sahara hinübergewehten Staub enthält, 4–5.

Auch die Intensität des polarisierten Himmelslichtes wird durch die atmosphärische Trübung herabgesetzt.

Aus den Werten für den Trübungsfaktor und den für die Sonnenscheindauer läßt sich das Strahlungsklima eines Ortes ableiten. — Bei Zerlegung der die Trübung herbeiführenden Faktoren ergab sich, daß weniger der Wasserdampf als der sog. Dunst, kolloide Bestandteile der Atmosphäre sie herbeiführen.

Praktisch wichtig ist, daß sich Beziehungen nicht nur zum augenblicklichen, sondern auch zum kommenden Wetter fanden, so daß man Wetterprognosen auf Regen mit ziemlicher Sicherheit schon 1–2 Tage vor seinem Einsetzen machen konnte. Biologisch erheblich ist, daß mit zunehmender Trübung die kurzwellige, also die biologisch bedeutsame Strahlung immer mehr zugunsten der langwelligen roten geschwächt wird.

**5. Strahlenwirkung auf die Wärmeverhältnisse.** Genauer erforscht wurden von mehreren Seiten die Wirkungen von Strahlen verschiedener Wellenlänge auf die Wärmeverhältnisse des tierischen und besonders des menschlichen Körpers. — Sonne verglich als erster die Temperaturverhältnisse der Haut und der Unterhaut bei Bestrahlung mit ultraroten und mit hellen Strahlen. Er fand, daß erstere wesentlich von der Hautoberfläche absorbiert werden, daß hier die Temperatur am höchsten ansteigt, um gegen die tieferen Schichten der Haut und die Unterhaut hin abzufallen; daß die hellen Strahlen jedoch die Oberhaut durchdringen und in der Tiefe eine größere Wärmewirkung als auf der Hautoberfläche entfalten. Bei Benutzung der stärksten noch erträglichen Strahlung (an der Beugeseite des Vorderarmes 3,11 cal. pro Quadratcentimeter und Minute für die hellen Strahlen, 1,33 cal. für die ultraroten) war z. B. die Hauttemperatur bei heller Strahlung 43,5°, bei ultraroter 45,5°. Sie nimmt bei letzterer gegen die Tiefe ab (in 0,5 cm würde sie 41,7° betragen), ist bei ersterer jedoch in 0,5 cm Tiefe auf 47,7° zu berechnen.

Praktisch bedeutet das aber, daß die Sonnenwärme ganz anders auf uns wirkt als die etwa eines Kachelofens.

<sup>1)</sup> Ihrer Höhenlage wegen ergeben sich für Davos und Arosa um 20% günstigere Verhältnisse.

Zu den gleichen Ergebnissen kamen Hill und Campbell. An Kaninchen fanden sie, was früher schon Aron bei Affen festgestellt hatte, daß lokale Bestrahlung lokale Temperatursteigerung bewirken kann. So ging bei Bestrahlung des Kopfes mit Kohlenbogenlicht die Hauttemperatur auf  $67^\circ$ , die unter der Kopfhaut und im Hirn auf  $42^\circ$  bzw.  $40^\circ$ ; die Rectumtemperatur blieb ungeändert. Bei Bestrahlung von Kopf und oberer Körperhälfte mit Sonnenstrahlen, wobei die bestrahlte Haut eine Temperatur von  $46,5^\circ$  annahm, sank die Temperatur der Gewebe der nichtbestrahlten Körperteile und die im Rectum.

Am Menschen fanden die Verfasser, wenn sie mittels Kohlenbogenlampe oder Gasradiator derart bestrahlten, daß die Hauttemperatur die gleiche wurde, daß in der Unterhaut die Temperatur unter ersterer um  $10,5^\circ$ , unter letzterem nur um  $6,7^\circ$  die der nichtbestrahlten Gegenseite übertraf.

Eingehend sind endlich von Loewy und Dorno die Haut- und Tiefentemperaturen unter verschiedenen Verhältnissen gemessen worden. Die letzteren nicht

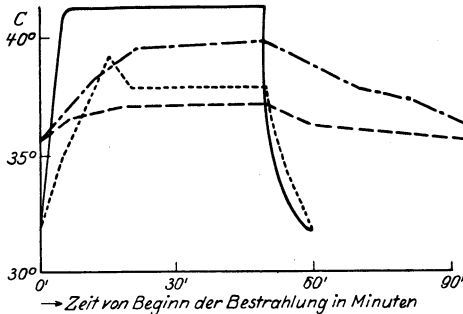


Abb. 1. Temperaturen.

..... Oberhaut während Bestrahlung mit Sonnenstrahlen. ———— Oberhaut während Bestrahlung mit dunklen ultravioletten Strahlen. - - - - - 25 mm unter Oberhaut während Bestrahlung mit Sonnenstrahlen. — · — · — 25 mm unter Oberhaut während Bestrahlung mit dunklen ultravioletten Strahlen. Strahlungsintensität stets annähernd  $1,5 \frac{\text{gcal.}}{\text{min cm}^2}$ .

thermoelektrisch, wie bei den vorgenannten Autoren, sondern mit Zondeks Tiefenthermometer. Bemerkenswert ist aus ihren Ergebnissen, daß das Maximum der Hauttemperatur sich — bei den freigetragenen Körperteilen — an der Schläfengegend befand. Von hier zur Stirn sank sie um  $1,5-2^\circ$ , fast unabhängig von der jeweiligen Abkühlungsgröße und der absoluten Temperatur beider Stellen. — Abkühlung einer Hautstelle durch Schnee führte nicht — wie man hätte erwarten sollen — zu einer Temperatursenkung nichtabgekühlter Stellen der Haut, vielmehr, in

Übereinstimmung mit einer alten Angabe von Buch, zitiert bei Winternitz, zu einer Steigerung der Hauttemperatur an diesen.

Bezüglich des Verhältnisses der Hauttemperatur zu der in  $2-2\frac{1}{2}$  cm Tiefe wurde der Einfluß konduktiv zugeführter Wärme und Kälte und der der Strahlung verschiedener Wellenlängen untersucht. — Die Ergebnisse letzterer Beobachtungen sind auf Abb. I wiedergegeben.

Die Strahlungsintensität war für die verschiedenen Strahlengattungen annähernd die gleiche:  $1,5 \text{ gcal. pro Minute und Quadratcentimeter}$ .

Es ergab sich, daß die ultravioletten Strahlen (elektrisch geheizte Metallplatte) eine rapide Steigerung der Hauttemperatur von etwa  $33^\circ$  auf  $41^\circ$  hervorriefen unter Erzeugung eines Gefühls von heftigem Brennen, während die Temperatur in der genannten Tiefe langsam auf nur  $37^\circ$  stieg. Die Sonnenstrahlung dagegen erwärmte die Haut allmählich auf nur  $38^\circ$ , aber die Tiefe — im Sommer in etwa 25 Minuten, im Frühjahr und Winter in etwa 30–35 Minuten — auf  $40^\circ$ .

In Abhängigkeit vom Vorhandensein der am tiefsten eindringenden roten und kurzwelligen ultravioletten Strahlen fand sich ein Jahresgang derart, daß



die Tiefentemperatur im Frühjahr am höchsten stieg, daß sie im Winter noch etwas höher lag als im Sommer. — Hygienisch bemerkenswert und therapeutisch von Bedeutung ist die lange Nachwirkung der Tiefentemperatursteigerung. Beim unbedeckt bleibenden Beine (es wurde stets am Oberschenkel untersucht) war erst 50 Minuten nach Schluß der Bestrahlung die Ausgangstemperatur wieder erreicht. Bei Anlegung von Bekleidungsstücken muß also die Nachwirkung sich noch weit länger hinziehen.

Künstliche Lichtquellen wirkten der Sonnenstrahlung um so ähnlicher, je mehr sie ihr in der Beschaffenheit ihrer Strahlen glichen. Daher die Kohlenbogenlampe ähnlicher als die Nernstlampe, die hauptsächlich oberflächliche Wirkungen äußert. Erwähnenswert ist, daß mit der Strahlung kombinierte Kühlung der die bestrahlten Teile umgebenden Haut die Wirkung der Strahlung der Nernstlampe auf die tieferen Teile der Haut und auf die Unterhaut sehr erheblich steigerte, und daß auch die Tiefenschädigungen weit stärker waren. Erwärmung hatte, trotzdem die Hauttemperatur dabei höher lag, die intensive Wirkung auf die Tiefe nicht zur Folge.

Die Wärme- und Kältezufuhr mittels Kompressen hatte einen zwischen den ultraroten und leuchtenden Strahlen die Mitte haltenden Effekt, wobei zugeführte Kälte eine wesentlich stärkere Tiefenwirkung zeigte als Wärme. Erstere hatte eine Außenwirkung von  $10^{\circ}$ , eine Tiefenwirkung von  $5,7^{\circ}$ , letztere solche von  $13^{\circ}$  gegen nur  $4^{\circ}$ .

Die Tiefentemperatursteigerungen, die durch Bestrahlung herbeigeführt werden, sind wohl die Ursache einer von Sonne gemachten Beobachtung, die mit älteren an überwärmten Tieren gemachten übereinstimmt. Mit sonst tödlichen Dosen Diphtherietoxin vergiftete weiße Meerschweinchen überleben die Injektion, wenn sie danach ein 1stündiges Lichtbad erhalten. Auch die bakterizide Kraft von Blut, Serum und Leukocyten steigt nach Versuchen von Colebrook, Hill und Eidenow durch ein solches vorübergehend an, und zwar sind die ultravioletten und ultraroten Strahlen die dabei wirksamen, letztere, wenn es durch sie zu einer Verbrennung der Haut kam. Diese Erfahrung ist wichtig für die Deutung der Strahlenwirkungen, worauf später einzugehen ist.

**6. Strahlenwirkung auf das Sehorgan.** Angeschlossen seien hier neuere Untersuchungen über die Strahlenwirkung auf das Sehorgan. Im allgemeinen nimmt man schädigende Wirkungen durch ultraviolette Strahlen an. Nach Versuchen von Vogt und seinen Schülern (Bückler und Trümper) sollen diese aber nur vorübergehende Reizungen und Entzündung der Horn- und Bindehaut hervorrufen. Dagegen fand sich, daß die kurzwellige ultrarote Strahlung (von 670—1000 und mit abnehmender Stärke bis 1300—1400  $\mu\mu$ ) schwere Veränderungen der Iris, der Linse, Aderhaut und Netzhaut hervorrufen. Bei frisch bestrahlten Fällen fand sich starke Hyperämie der Aderhaut, Verdickung dieser und der Netzhaut, Veränderungen der Linse, Hyperämie und Verdickung der Iris, deren Pigment und Sphincter besonders stark geschädigt waren.

Aber es kam nach  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde Bestrahlung auch zu Dauerschädigungen: Es bildete sich im Laufe einiger Jahre Schichtstar aus, Aderhautatrophie am hinteren Pol mit Pigmentwucherungen um die atrophischen Teile, Umwandlung der Netzhaut in eine bindegewebige Membran. Die Hornhaut blieb unversehrt.

Die Augenschädigungen durch übermäßige Sonnenbestrahlung wären danach wesentlich auf Rechnung der kurzen ultraroten Strahlen zu setzen.

**7. Die Lufterktrizität im Hochgebirge.** Über das Verhalten der Lufterktrizität im Hochgebirge sind in den letzten Jahren weitere umfassende Untersuchungen in verschiedenen Höhenlagen ausgeführt worden. — Am besten unterrichtet über die lufterktrischen Erscheinungen in Bodennähe sind wir durch die Jahre hindurch fortgesetzten Bestimmungen von Dornó (4) in Davos. Die neueren Untersuchungen sind vorwiegend nicht im Hochgebirge, vielmehr in der freien Atmosphäre bei Ballon-, Flugzeug- und Luftschiffahrten unternommen worden. Die lufterktrischen Erscheinungen treten in der freien Atmosphäre reiner in Erscheinung als bei Untersuchung in Bodennähe, wo sie durch den Bodenstörungen erfahren. Dabei ergab sich, daß sie in ihren Grundzügen mit den früher im Gebirge gefundenen übereinstimmen, so daß also der Höheng einfluß den Bodeneinfluß überwiegt. Sie sind zusammenfassend von Wigand kürzlich mitgeteilt worden. — Nach Untersuchungen von Linke, Gerdien, Everling und Wigand nimmt, ebenso wie es früher im Gebirge gefunden war, die elektrische Spannung in der Atmosphäre mit steigender Höhe ab, und zwar wie nebenstehende Tabelle 4 zeigt:

Also auch an der Grenze von Troposphäre zu Stratosphäre besteht noch ein, wenn auch geringes, Spannungsgefälle.

In Bodennähe, und zwar besonders im Tieflande — bis zu 1500 m Höhe hinauf — kann es durch Dunst und Wolken zu mehr oder

minder starken Störungen des Spannungsgefälles kommen. Das Spannungsgefälle wird bedingt durch die negative Ladung der Erdoberfläche und die normalerweise positive Ladung der Luft. Gewöhnlich überwiegt die positive Ladung die negative. Es besteht Unipolarität. Jedoch ist bei Wolkenbildungen, besonders bei Bildung von Gewitterwolken, eine negative Ladung der Luft gefunden worden.

Bestätigt wurde auch die ältere Erfahrung, daß der Ionengehalt der Luft mit der Höhe zunimmt; von 1,5–3 km Höhe eine Zunahme um ein Mehrfaches des Tieflandwertes, dann eine langsame weitere Zunahme. Angesichts der Abnahme des Luftdruckes und der Reinheit der Höhenluft nimmt auch die Beweglichkeit der Ionen zu, und beides führt zu einer Steigerung der elektrischen Leitfähigkeit der Höhenluft. Über dem Tieflande beträgt sie  $1-2 \times 10^{-4}$  elektrostatische CGS-Einheiten. Nach Ballonmessungen von Gerdien, Wigand und Koppe in 8,9 km Höhe  $= 27 \times 10^{-4}$ .

Wieder gefunden wurden auch die von Dornó durch fortlaufende Registrierung früher schon festgestellten täglichen und jahreszeitlichen Schwankungen des Spannungsgefälles und der Leitfähigkeit, wobei letztere dem Gange des Spannungsgefälles gegenüber sich spiegelbildlich verhält. Daher ergibt sich für das Produkt beider, den sog. Vertikalstrom, eine annähernde Konstanz. Seine Stärke berechnet sich im Mittel zu  $6 \times 10^{-7}$  elektrostatische CGS-Einheiten, d. h.  $2 \times 10^{-16}$  Amp./cm<sup>2</sup>.

Tabelle 4.

Seehöhe km	Spannungsgefälle Volt/m
9	4
6	6
3	15
1,5	25
0	100

Abb. 2 gibt nach Dorno (1) das Jahresmittel des täglichen Ganges, das das gegensätzliche Verhalten von Leitfähigkeit und Spannung deutlich zum Vorschein kommen läßt. Hinsichtlich des Zustandekommens des täglichen Ganges, sowie des Einflusses der verschiedenen meteorologischen Elemente darauf, muß auf die Dornoschen Arbeiten verwiesen werden. —

Abweichend von den bei Untersuchung bodennaher Luft gefundenen Verhältnissen müssen die in der freien Atmosphäre gefundenen sich gestalten in Hinsicht auf die Ionisierung und die sie bewirkenden Faktoren. — In Erdnähe kommt die Ionisierung der Luft hauptsächlich durch die radioaktiven Stoffe des Erdbodens und der Luft zustande. Jedoch ist nach Wigand infolge Absorption seitens der Luft die radioaktive Erdstrahlung schon wenige hundert Meter über dem

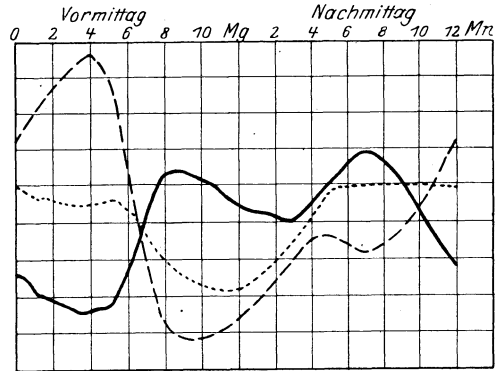


Abb. 2. Jahresmittel des täglichen Ganges des Potentialgefälles — 1 Teilstrich = 10 Voltmeter, des elektrischen Leitvermögens — — — 1 Teilstrich =  $40 \cdot 10^{-6}$  ESE, des elektrischen Vertikalstromes ..... 1 Teilstrich =  $100 \cdot 10^{-9}$  ESE.

Erdboden äußerst gering; auch nimmt die Ionisierung durch die radioaktiven Stoffe der Luft schnell mit der Höhe ab. Für den dafür maßgebenden Gehalt an Emanation gibt Wigand auf Grund seiner Versuche folgende Aufstellung:

Wie erheblich die Emanation der Bodenluft, welche bekanntlich — nach den Versuchen besonders von Elster und Geitel — selbst, je nach der Bodenart, beträchtlich schwankt (Loewy I, S. 69), die der freien Atmosphäre überragen kann, ergibt sich aus einer Angabe von Dorno, wonach in Potsdam erstere 100 mal emanationsreicher gefunden wurde als letztere. In München war die Bodenluft 6 mal emanationsreicher als in Potsdam, in Freiburg (Schweiz) wiederum 6 mal reicher, und in Davos noch 3 mal reicher daran.

Tabelle 5. Ionisierungswirkung der Höhenstrahlung in der Freiluft.

Seehöhe (km)	Ionenpaare (cm <sup>3</sup> sec)
9,3	23,5
9	23
8	20,5
7	17
6	13
5	9,5
4	7
3	5
2	3,5
1	2
0	1

Dagegen tritt in der freien Höhenluft als ionisierender Faktor die sog. durchdringende Höhenstrahlung auf (Gockel, Hess, Kolhörster, Millikan). Ihre Wirkung ist bis zu 9,3 km Höhe beobachtet worden, wobei eine wenigstens bis zu 7 km Höhe zunehmende Ionisation festgestellt wurde.

Zusammengefaßt ergibt sich aus den älteren und neueren Untersuchungen, daß das „elektrische Klima“ der Hochregionen gegenüber dem des Tieflandes seine Besonderheiten hat in einem „kleineren Spannungsgefälle, größerem Ionengehalt, höherer Leitfähigkeit und stärkerer Ionisierung“. In Bodennähe gestaltet es sich etwas anders als in der freien Atmosphäre; insofern „Luft-

feuchtigkeit und Luftreinheit auf die Wiedervereinigung und Beweglichkeit der Ionen einwirken und die radioaktiven Substanzen des Bodens sowie der bodennahen Luft noch neben der in der Höhe stärkeren, durchdringenden Höhenstrahlung als Ionisatoren eine Rolle spielen“ (Wigand).

Die vorstehenden Daten habe ich mitgeteilt, weil Beziehungen zwischen Luftelektrizität und physiologischen Vorgängen, oder doch die Möglichkeit solcher, immer wieder hervorgehoben werden. Die Möglichkeit ist a priori nicht abzustreiten, aber irgendwelche Beweise für wichtigere Zusammenhänge liegen bis heute nicht vor. Die gefundenen elektrischen Werte liegen sehr niedrig, viel niedriger als die sonst therapeutisch angewendeten. Das gilt für den Emanationsgehalt der Luft, für den Ionengehalt, die Leitfähigkeit und die Stärke des Vertikalstroms. Daß trotzdem Besonderheiten im elektrischen Verhalten des Menschen wenigstens für Davos bestehen, wurde in jüngster Zeit im dortigen Forschungsinstitut festgestellt.

Wenn man schon geneigt ist, die atmosphärischen Beziehungen zu manchen — hauptsächlich nervösen — Störungen anzuerkennen, wie z. B. zu den bei Föhn auftretenden Beschwerden, den „rheumatischen“ Schmerzen oder den lancinierenden Schmerzen der Tabiker bei Gewitterneigung oder bevorstehenden Wetterumschlägen, so ist doch nicht irgendwie sichergestellt, daß gerade die elektrischen Vorgänge der Atmosphäre dabei das auslösende Moment sind. — Speziell für das Hochgebirge ist vielfach angenommen worden, daß die Bergkrankheitserscheinungen mit ihnen in Beziehung stehen. Das wurde schon vor etwa 100 Jahren von einzelnen Hochgebirgsreisenden behauptet. Zuntz, Loewy Müller, Caspari, die diese Angaben zuletzt zusammengestellt haben, haben selbst luftelektrische Messungen vorgenommen, aus denen speziell für die Ionisierung der Luft ein Parallelismus herausgelesen werden könnte, ebenso aus den von Knoche (1), der in den Anden an Stellen mit stark radioaktiver Atmosphäre bergkrank wurde, die 1000 m tiefer lagen (4500 m) als die, die er sonst ohne Beschwerden ertragen hatte (5600 m). Aber andere Beobachtungen von Durig und Zuntz, von Durig, Reichel und Kolmer zeigen nichts von diesem Zusammenhange.

Speziell auf die Wirkung der Luftelektrizität gerichtete ältere physiologische Untersuchungen — neuere liegen meines Wissens nicht vor — haben, abgesehen von vasomotorischen bzw. zirkulatorischen Beeinflussungen keine deutlichen Effekte erkennen lassen. Zuweilen fanden sich Senkungen des mittleren Blutdruckes, mehr durch Sinken des diastolischen als des systolischen Druckes bedingt, besonders bei Einatmung stark emanationshaltiger Luft (Loewy und Plesch). Änderungen der Blutverteilung zeigten sich in Erweiterung der Hirngefäße, in Verengerungen der Lungengefäße, und zwar in Versuchen an Hunden [(Loewy (3))]. Dabei trat eine Erschlaffung der Gefäßwände ein, die für die Emanationswirkung typisch sein dürfte.

**8. Keimgehalt.** Bekannt ist, daß der Keimgehalt der Höhenluft geringer ist als der der Luft über dem Tieflande. Der Boden jedoch beherbergt, wie vielfach, zuletzt von Kürsteiner, festgestellt wurde, noch reichlich Keime bis in Höhen von 4100 m hinauf.

Kürsteiner bestimmte sie in einem Gramm wasserhaltigen Bodens im Gelatineplattenverfahren. Einen Einblick in die Keimmenge gibt folgende Zusammenstellung:

Tabelle 5a.

Lfd. Nr.	Datum	Ort der Probenahme	Zahl der gelatinewüchsigen Mikroorganismen in 1 Gramm Erde
5	29. Juli 1911	Jungfraugipfel (Südseite)	400 000
15	6. Sept. 1919	Jungfraugipfel (Westseite)	52 000 <sup>1)</sup>
17	15. Sept. 1920	Jungfraujoch	200 000 000
18	16. Sept. 1920	Mönch-Westgrat	600 000

Die außerordentlich hohe Zahl auf dem Jungfraujoch zeigt den Einfluß der Nähe von Mensch und Tier, deren Abfallstoffe wohl für die ungewöhnliche Steigerung verantwortlich zu machen sind. — Zahlen ähnlicher Größenordnung wie auf dem Jungfraujoch fanden sich in 9 weiteren auf Hütten- und Hotelplätzen entnommenen Bodenproben: 7 Millionen bis 250 Millionen.

Unter den sich entwickelnden Keimen waren auch Anaerobier und gasbildende Bakterien vorhanden.

### III. Physiologische Wirkungen.

Die Kenntnis von den Wirkungen, die das Höhenklima auf den Ablauf der physiologischen Vorgänge ausübt, ist sowohl hinsichtlich der Zahl, des Umfangs und der Art dieser Wirkungen, wie auch bezüglich ihres Zustandekommens durch Untersuchungen der letzten Jahre wesentlich gefördert worden.

**1. Verhalten des Blutes.** Schon für das Verhalten des Blutes, dessen Veränderungen am meisten studiert waren, ergaben sich neue Tatsachen. Die Anschauung, daß die Zunahme der Zahl der roten Blutzellen in der Volumeneinheit eine relative sei, hervorgerufen, sei es durch Eindickung des Blutes in der verdünnten Höhenluft, oder durch Veränderung seines Wassergehaltes durch Blutdruckänderungen, oder durch Verteilungsänderungen der Blutzellen im Gefäßsystem, kann wohl als überwunden betrachtet werden in dem Sinne, daß diese Vorgänge allein die Zellzunahme bewirken. Sie spielen gewiß eine Rolle im Höhenklima wie in jedem anderen und können akute Veränderungen auslösen. Aber daneben bestehen langsam verlaufende, sich je nach der Höhenlage und wohl auch nach der Konstitution der verschiedenen Personen quantitativ verschieden verhaltende Vorgänge, die zu einer absoluten Zunahme der Blutzellenzahl und des Hämoglobins führen und daneben zu einer Zunahme der Gesamtblutmenge. Ersteres ergab schon eine Berechnung der von Abderhalden gewonnenen Werte, es wurde dann von Loewy und Müller (vgl. bei Zuntz, Loewy, Müller, Caspari S. 198) an Geschwisterhunden, deren einer Teil im Tieflande (Bern) blieb, deren anderer in 2100 m Höhe einige Monate gehalten war, durch Bestimmung des Gesamthämoglobins nachgewiesen. Die Zunahme der Gesamtblutmenge wurde durch Laquer an sich selbst gezeigt unter Benutzung der Griesbachschen Kongorotmethode. Sie war bei einem vierwöchigen Aufenthalt in 1550 m Höhe (Davos) allerdings geringfügig, da sie nur 5% betrug bei einer Zunahme der Gesamterthrocyten- und Gesamthämoglobinmenge von 13—15%.

<sup>1)</sup> Gefrorene Erdprobe.

Aber nicht nur beim Übergang ins Höhenklima ist sie gegenüber dem Tieflandwerte gesteigert, sondern, wie Lippmann — ebenfalls nach Griesbachs Methode — zeigen konnte, haben auch die ständigen Bewohner der Höhe eine größere Blutmenge als die Tiefländer. Er fand bei 5 Einheimischen in Davos Werte zwischen 5,2 und 6,1 Lit. = 7,4—10% des Körpergewichtes. Dabei betrug die Zahl der roten Blutzellen 5,8 bis 7,00 Millionen im Kubikmillimeter, das prozentische Volumen der Blutzellen 53—58%.

Für die Realität der Steigerung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins, also für eine Mehrbildung, spricht das Verhalten des Knochenmarkes. Loewy und Müller fanden bei ihren Hunden, die in der Höhe gelebt hatten, rotes, an Zellen reiches Knochenmark, bei den im Tiefland verbliebenen Geschwistertieren gelbes, zellenarmes Mark.

Die meisten Zählungen der roten Blutzellen wurden noch mit der Thoma-Zeisschen Zählkammer ausgeführt. Aber auch Bestimmungen von Bürker mit seiner verbesserten Kammer ergaben eine, zwar geringere, doch immerhin deutliche Zunahme beim Übergang ins Höhenklima. Die Zahl der Erythrocyten nahm in einem Falle pro Woche um 11,5%, bei zwei anderen um 4,6 bzw. 4,0% zu. Dabei war die Zunahme an Hämoglobin und Erythrocyten am stärksten bei demjenigen, der von vornherein die niedrigsten Werte hatte.

Der von Bürker besonders bestimmte mittlere Hämoglobingehalt eines Erythrocyten ( $HB_E$ ) verhielt sich im Hochlande verschieden. In einem Falle war er gleich dem im Tieflande:  $30,3 \times 10^{-12}$ , bei den übrigen nahm der Hämoglobingehalt stärker zu als die Erythrocytenzahl, so daß die Hämoglobinmenge des einzelnen Erythrocyten um 4,4—6,0% anstieg. Diese Befunde stehen mit älteren von Craandyk und Knoll (2) in Übereinstimmung.

Nach den Feststellungen Bürkers kommt bei Menschen und den untersuchten Säugetieren die gleiche Hämoglobinmenge auf die gleiche Oberfläche. Im Tieflande fand Bürker auf  $1 \mu^2$

$$\text{im Mittel } 31,7 \cdot 10^{-14} \cdot \left( \frac{HB_E}{O_E} = \text{constant} = 31 \cdot 10^{-14} \right).$$

Für das Höhenklima liegen diesbezügliche Untersuchungen noch nicht vor.

Ähnlich wie beim Gesunden ist das Verhalten von Hämoglobin und Erythrocyten bei Lungentuberkulösen beim Übergange ins Hochgebirge. Am eingehendsten ist es von Knoll (2) untersucht worden. Bei Kranken im dritten Stadium oder bei solchen in früheren, aber mit schnell fortschreitendem Krankheitsverlauf, findet sich eine nur geringe Zunahme oder eine Abnahme. Bei allen anderen — prognostisch günstigen — Fällen tritt ein Steigen von Zellenzahl und Hämoglobin ein wie bei den Gesunden, und wie bei diesen um so mehr, je anämischer die Kranken in die Höhe kamen. Dabei nahm bei 75% der Untersuchten die Erythrocytenzahl mehr zu als die Hämoglobinmenge, bei 25% war es umgekehrt. — Bei Kranken mit Lokaltuberkulose war die Zunahme viel geringer, trotz guter Prognose und guter Heilungstendenz. Knoll sieht diese geringe Zunahme als Wirkung der therapeutisch benutzten Sonnendauerbäder an.

Daß eine gesteigerte Bildung der Erythrocyten der Zunahme ihrer Zahl in der Volumeneinheit zugrunde liegt, dafür spricht, daß Knoll (2) das Auftreten zahlreicher Mikrocyten — bis zu 20% der Gesamtzahl der roten Zellen — fest-

stellen konnte. Denn es hat sich aus Versuchen, besonders von Morawitz und Warburg, ergeben, daß das Auftreten jugendlicher Zellen im Blut angezeigt wird, eher als durch das Auftreten kernhaltiger roter Zellen, durch eine Anisocytose. Neben ihr sind für vermehrte Blutzellbildung eine Polychromasie und ein vermehrter Sauerstoffverbrauch der Erythrocyten kennzeichnend. Loewy und Förster konnten diese drei Merkmale schon an Kaninchen finden, die nur 1—2 Tage in einer Verdünnung, entsprechend 4000 m Höhe, zugebracht hatten. Diese Tiere zeigten, und dieser Befund verdient besonderes Interesse, aber auch eine Veränderung ihres Serums. Wie Förster fand, enthielt dieses Stoffe — Hämopoietine —, die imstande waren, die Blutregeneration bei anämischgemachten Tieren zu beschleunigen. Ein Schüler Ashers, Nakao (2), bestätigte diesen Befund und konnte zugleich zeigen, daß Entfernung der Schilddrüse die Bildung dieser Hämopoietine vermindert.— Die Schilddrüse wurde früher schon von Mansfeld, Gutstein und Asher ganz allgemein mit der Steigerung der Hämatopoese im Hochgebirge in Zusammenhang gebracht, die ohne ihre Mitwirkung nicht zustande kommen sollte. Jedoch kann diese Frage noch nicht als endgültig entschieden betrachtet werden.

Dagegen ist die Möglichkeit einer Beziehung der Milz zum Auftreten einer Steigerung von Blutzellenzahl und Blutfarbstoff beim Übergang in das Hochgebirge in die Nähe gerückt worden. Dafür allerdings liegt kein Beweis vor, daß im Höhenklima die Anteilnahme der Milz an der Blutbildung auf dem Wege eines gegenüber dem Tiefland geänderten Eisenstoffwechsels sich geltendmacht. Die Beteiligung der Milz an letzterem ist von der Asherschen Schule [Literatur bei H. Nakao (1)] vielfach gezeigt worden. Vielmehr müssen die neueren Befunde von Barcroft in Betracht gezogen werden. Er fand, daß die Milz ein Blutreservoir darstellt, welches Blut in sich aufspeichern und bei Bedarf wieder abgeben kann. Es wäre möglich, daß gewisse akute Veränderungen der Blutzellenzahl und des Hämoglobingehaltes von einer Blutabgabe oder -zurückhaltung seitens der Milz herrührten — jedoch kann an einer daneben bestehenden wirklichen Mehrbildung auf Grund der oben angeführten Momente nicht gezweifelt werden.

Nach schon älteren Erfahrungen von v. Korányi, nach denen Sauerstoffzufuhr die durch Luftverdünnung gesteigerte Erythrocytenzahl zu vermindern vermag, ist nicht daran zu zweifeln, daß der maßgebende Faktor der Steigerung von Erythrocyten und Hämoglobin im Hochgebirge die Luftverdünnung bzw. die Verminderung der Sauerstoffspannung ist. Daneben ist auch der Strahlung ein Einfluß zugeschrieben worden.

Frühere Versuche von Meyer hatten schon ergeben, daß im Hochgebirge bestrahlte und im Dunkel gehaltene Tiere die gleiche Zunahme an Blutzellen zeigen, und auch neuere, mit den von Bürker angegebenen Kautelen ausgeführte Versuche von Berner (vgl. bei Bürker) ließen unter Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne keine Zunahme der roten Blutzellen erkennen. Eine Steigerung durch Bestrahlung wird aber noch weiter angenommen.

Kestner (2) hebt den Zusammenhang zwischen der Sonnenscheindauer und dem Hämoglobingehalt des Blutes hervor. Zugleich zieht er Beobachtungen von v. Rhoden herbei, wonach durch Höhensonnenbestrahlung die Resistenz der empfindlichsten Erythrocyten zwar gegen hypotonische Lösungen abnimmt, die der Hauptmenge aber zunimmt. Kestner

fand nun, daß die Blutzellen im direkt mit künstlicher Höhensonne bestrahlten Blute gleichfalls resistenter werden. Unter der Annahme, daß gesteigerte Resistenz zugleich verlängerte Lebensdauer darstellt, würde nach Kestner eine durch Bestrahlung erzielte Zellzunahme auf verlängerte Lebensdauer der Erythrocyten zurückgeführt werden können, ohne daß eine Beeinflussung der Blutbildungsstätten zustande zu kommen brauchte.

Das Verhalten der Leukocyten ist in den letzten Jahren nicht so an Gesunden wie an Tuberkulösen untersucht worden. Bei ersteren ergaben die Bestimmungen von Stäubli, Craandyk, Ruppanner im allgemeinen (im einzelnen sind die Befunde ziemlich wechselnd gewesen) eine Verminderung der Gesamtzahl der Leukocyten, und zwar besonders der neutrophilen polynucleären Zellen, dabei aber eine prozentische Vermehrung der Lymphocyten. Bei Lungentuberkulose wurde in leichten und einen günstigen Verlauf nehmenden Fällen die Leukocytenzahl innerhalb der normalen Breite gefunden, bei schweren Fällen und bei Knochentuberkulose fand sie sich gesteigert. Prognostisch ungünstig erwies sich die Zunahme der neutrophilen Zellen, nicht ungünstig die der Lymphocyten. Komplikationen der Lungentuberkulose vermögen das Leukocytenbild erheblich zu beeinflussen.

Bei gesunden Hunden mit künstlichem Pneumothorax und bei anämischen Menschen, die täglich 1—1½ Stunde durch die Kuhnsche Saugmaske atmeten, konnte Gutstein ein ähnliches Leukocytenbild nachweisen: Leukopenie, Neutropenie, Lymphocytose und Eosinophilie.

Über weitere Veränderungen des Blutes wird später in anderem Zusammenhange behandelt werden.

**2. Der Kreislauf.** Am wenigsten geklärt waren bis jetzt die Verhältnisse des Kreislaufes im Höhenklima. Ältere Untersuchungen über Blutdruck und Blutstromgeschwindigkeit hatten wesentlich negative Ergebnisse geliefert. — In den letzten Jahren ist am eingehendsten dem Verhalten des Blutdruckes nachgegangen worden. Die Lehre, daß der Blutdruck beim Übergang ins Hochgebirge keine Änderung erfahre, wurde zunächst durch Beobachtungen, die Lüscher auf dem Jungfrauoch (3450 m) machte, erschüttert. Lüscher fand nämlich, daß bei einem jungen Manne eine nur unwesentliche Steigerung des Blutdruckes auftrat, aber bei einem älteren Bergführer eine solche um 15 mm, bei einem älteren Arzte um 45 mm. Ausgedehnte Bestimmungen haben dann Loewy und seine Schülerin Grossmann durchgeführt. Ersterer untersuchte ihn vergleichend in Zürich bezüglich Berlin (450 m bezüglich 35 m), ferner in Davos (1550 m), auf Muottas Muraigl im Engadin (2450 m), auf dem Jungfrauoch (3450 m) bei einigen jüngeren und bei einem älteren Arzte. Tab. 6 gibt gekürzt die Loewyschen Befunde wieder, Abb. 3 das Verhalten an einer der untersuchten Personen. Schon in Davos war er bei einem der jüngeren Ärzte mit labilem Blutdruck um 30 mm gesteigert, bei einem zweiten um 10 mm, bei dem älteren Arzte um 20—25 mm gegenüber Berlin (an letzterem Orte 125—130 mm, in Davos 150 mm). Auf Muottas Muraigl war er bei 4 unter 5 Personen gesteigert, bei dem älteren Arzte um 40 mm über den Davoser Wert (190 mm), auf dem Jungfrauoch betraf die Steigerung wieder 3 jüngere Ärzte (einmal auf 176 mm) und den älteren (176 mm). Wie bei Lüscher zeigte auch hier sich das höhere Alter empfindlicher. Ebenso konnte Grossmann nur bei über 40 Jahre alten Personen eine Steigerung in Davos gegenüber dem Tieflande finden.



Blutdrucksteigerungen bei älteren Personen sind danach also nichts Seltenes. Später wird des näheren mitgeteilt werden, daß schon in mittleren Höhen (1550 m) deutliche Zeichen von Sauerstoffmangel auf verschiedenen Gebieten nachzuweisen sind. Auch die Blutdrucksteigerung hängt mit Sauerstoffmangel zusammen, denn Sauerstoffatmung vermag, wie Loewy (4) fand, sie in vielen Fällen herabzusetzen, nicht selten (vgl. Tab. 6 und Abb. 3) bis zu den Tieflandwerten. Loewy nimmt an, daß es sich um zentralen, im Vasomotorenzentrum gelegenen Sauerstoffmangel handelt, der, als Reiz auf dieses wirkend, die Vasoconstrictoren zur Erregung bringt. Die oben mitgeteilten Zahlen zeigen schon, daß dabei hypertensive Werte zustandekommen können. Loewy (5) hält es für möglich, daß manche Fälle von sog. essentiellen Hypertonien im Tieflande auf dieselbe Art, nämlich durch Sauerstoffmangel im Vasomotorenzentrum, zustandekommen; hier bedingt durch beginnende sklerotische Prozesse an den Präcapillaren des Zentrums, wodurch der Sauerstoffübertritt in dieses beeinträchtigt wird.

Tabelle 6. Blutdruck.

	Schmid	Constanz	Blaschko	Loewy	Wollheim
Zürich					
bei Körperruhe	116/78	105—107/64—65	Göttingen 115/75	Berlin ca. 140—145 mm	Berlin 90/95
nüchtern 10. VII. 1924					
Davos					
bei Körperruhe	146/77—79	105—109/78—79	—	150—155	90/65 <sup>5)</sup>
nach Körperarbeit	168/93	142/89	127/67	—	—
Muottas-Muraigl					
Ruheblutdruck im Zimmer	117—136/75—88 <sup>1)</sup>	132/92	108—109/58—73	190—110	—
" an der Sonne	124—126/94—97	112/78	102—103/74	—	—
nach Körperarbeit	150—152/70—72	131—134/74—81	113—116/72—74	—	—
Jungfraujoch					
bei Körperruhe	144/90 <sup>1)</sup> 137/87 <sup>2)</sup>	129/73—137/72 <sup>1)</sup> 127/73 <sup>2)</sup>	108/70 <sup>3)</sup> 93/65	176/89 <sup>3)</sup> 135	88/56 <sup>3)</sup> 84/57
	176 <sup>4)</sup>	105/70 <sup>4)</sup>	bei O <sub>2</sub> -Atmung 148/84	bei O <sub>2</sub> -Atmung	bei O <sub>2</sub> -Atmung 116/61
	126	102/74	nach Arbeit	nach Arbeit	nach Arbeit
	bei O <sub>2</sub> -Atmung	bei O <sub>2</sub> -Atmung	126/86	nach Arbeit	nach Arbeit
			nach Arbeit mit O <sub>2</sub> -Atmung	mit O <sub>2</sub> -Atmung	nach Arbeit mit O <sub>2</sub> -Atmung

1) 4<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Stunden nach Anknunft. 2) 2 Stunden nach dem Nachtesten am gleichen Tage (6 Stunden nach Anknunft).  
 3) 2 Stunden nach Anknunft. 4) 24 Stunden nach Anknunft. 5) Nach vorhergegangenen Aufenthalt auf dem Jungfraujoch.

Interessant ist dabei, daß in einem Jahre hindurch beobachteten, Falle ein Fortschritt der Erscheinungen beobachtet werden konnte. Zunächst betrug der Blutdruck im Tiefland 125—130 mm, in Davos 150 mm; später im Tiefland 135 mm, in Davos 155 mm. Dabei kam es zunächst zu einer Herabsetzung des in Davos gesteigerten Blutdruckes durch Sauerstoffatmung von nur 2—3 Minuten Dauer auf die Tieflandwerte. Später trat erst nach einer Sauerstoffatmung von 7—8 Minuten eine weniger umfängliche Herabsetzung, und zwar von 155 mm auf nur 145 mm, ein. Dabei hatte selbst mäßige Körperbewegung eine Steigerung des Blutdruckes um 30—35 mm zur Folge.

Die Blutdrucksteigerungen im Höhenklima treten nicht bei allen älteren Personen auf; sie haben, wo sie vorkommen, nicht stets die gleiche Bedeutung, da sie zum Teil nach einiger Zeit von selbst rückgängig werden und, wo sie bestehen bleiben, meist keine Beschwerden verursachen. Es ist also nicht gerechtfertigt, alle älteren Personen ihres Alters wegen vom Höhengaufenthalt auszuschließen, und auch nicht solche, die Blutdrucksteigerungen beim Übergang in die Höhe zeigen, ohne weiteres für gefährdet zu halten.

Bei Blutdruckbestimmungen, die Popescu-Inotesti und Gabriel in einer Kammer ausführten, in der der Sauerstoffgehalt durch Zumischung von Stick-

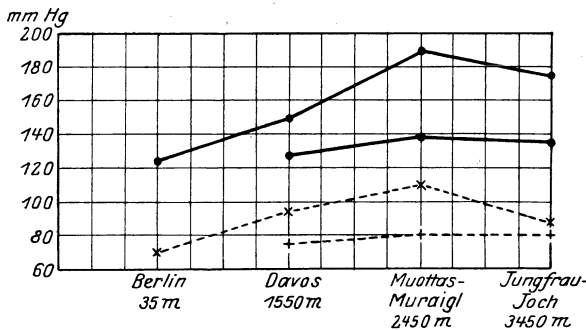


Abb. 3. Wirkung der Höhe auf den Blutdruck.  
 — Systol. Druckwerte. - - - - - Diastol. Druckwerte.  
 Obere Linie ohne, untere mit Sauerstoffatmung.

stoff mehr und mehr erniedrigt wurde (unter Absorption der gebildeten Kohlensäure) bis zu gerade noch erträglichen Werten, fanden die Verfasser eine Erniedrigung des Blutdruckes, bei Gesunden in maximo um 22 mm, mehr bei Hypertonikern. Diese Wirkung ist auf die übermäßige Sauerstoffbeschränkung zurückzuführen. Versuche, die Verfasser in Gemeinschaft mit A. E. Meyer (nicht veröffent-

licht) mit Stickstoffatmung ausführte, ergaben eine geringe oder auch keine Senkung, jedenfalls keine Steigerung des Blutdruckes. Dies ist darauf zurückzuführen, daß bei sehr beträchtlicher Sauerstoffbeschränkung neben dem Vasomotorenzentrum zugleich auch die peripherischen vasodilatatorischen Apparate erregt werden und damit der Blutdruck gesenkt wird. Popescu und Gabriel konnten dies an der Erweiterung der Hautcapillaren feststellen. Ähnlich zu deuten sind die Erfahrungen, die Morpurgo an sich selbst gemacht hat. Bei Körperruhe fand er in seinem 60. Lebensjahre auf Col d'Olen (2900 m Höhe) keinen Unterschied im Blutdruck gegenüber Turin, nämlich 135 mm. Unmittelbar nach Bergbesteigungen stellte er eine Blutdrucksenkung fest, und zwar eine Senkung der maximalen und mehr noch der minimalen Werte; im allgemeinen eine um so stärkere, je ermüdender die Bergbesteigung war. Diese Senkung ist nach Morpurgo auf eine Ermüdung des Herzens und eine Erschlaffung der Capillaren zu beziehen. — An den dem Aufstieg folgenden Tagen stieg dann der Blutdruck weit über die Norm, einmal über 200 mm, im Mittel auf 175 mm.

Die Steigerung des Blutdruckes im Höhenklima stellt also nur die erste Phase der Wirkung des Sauerstoffmangels dar.

Unter Bestrahlung sinkt gewöhnlich der Blutdruck im Höhenklima. Kestner (2) wollte dieses — in Analogie zu seinen Versuchen mit Kohlenbogenlichtbestrahlungen (1) — auf in der Höhenatmosphäre enthaltene Stickstoff-Sauerstoffverbindungen (Kestner nimmt Stickoxydul an) zurückführen. Jedoch sind im Höhenklima solche Verbindungen nicht deutlich nachweisbar, könnten auch nur in so geringen Mengen vorhanden sein, daß Kestner die von ihnen angenommenen Wirkungen als oligodynamische auffassen muß. Auch sprechen anderweitige Beobachtungen gegen Kestners Auffassung, daß die Blutdrucksenkung durch chemische Stoffe auf dem Wege der Inhalation zustande komme.

Dabei scheinen aber bei Bestrahlungen im Höhenklima insofern besondere Verhältnisse vorzuliegen, als nach Hedigers Versuchen, die in St. Moritz angestellt wurden, Bestrahlung bei trockener Luft bei Nichtakklimatisierten zunächst zur Blutdrucksteigerung führt. — Zudem fand Hediger mit Hilfe seiner isotonischen Pulsregistrierung Änderungen des Pulsbildes, nämlich das Auftreten sogenannter Mayerscher Wellen, also periodische Blutdruckschwankungen, die den Steigerungen folgen. —

Die Blutstromverhältnisse sind in jüngster Zeit mehrfach untersucht worden, und zwar einerseits die Capillarblutströmung beim Menschen. Liebesny hatte behauptet, daß, als kennzeichnend für das Hochgebirge, hier anstatt der homogenen Strömung eine sog. körnige Strömung aufträte. Jedoch hat Finsterwald zeigen können, daß die beobachtete körnige Strömung durch niedrige Außentemperatur zustandekomme, und daß auch im Hochgebirge bei Fortfall des Kältereizes die homogene Strömung besteht. Ebenso wenig konnte Lüscher eine Veränderung der Capillarströmung auf dem Jungfraujoeh finden.

Weiter ist dann gelegentlich der Peru-Expedition Barcrofts (3) an einigen von dessen Mitarbeitern (Redfield, Meakins) das Herzschlagvolumen und die pro Minute umlaufende Blutmenge im Tieflande und in Cerro de Pasco, 4350 m hoch gelegen, bestimmt worden.

Es sind das die einzigen bisher am Menschen im Hochgebirge ausgeführten derartigen Bestimmungen.

Gemessen wurden der Gesamtgaswechsel, ferner die Gasmengen in dem durch Radialispunktion gewonnenen Arterienblut direkt, die Gase im venösen Blut indirekt aus den venösen alveolaren Gasspannungen, und zwar nach zwei Methoden, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Aus diesen Daten wurde in bekannter Weise der Blutumlauf berechnet.

Nach der einen Methode (Barcroft) betrug das Minutenvolumen des umlaufenden Blutes bei

	Redfield	Meakins
in Seehöhe . . . . .	5,1	5,2
in Cerro de Pasco . . . . .	4,1	4,7

Nach der zweiten Methode (Meakins) fanden sich:

in Seehöhe . . . . .	5,3	7,8
in Cerro de Pasco . . . . .	6,4	9,6

Nach der einen Methode eine mäßige Abnahme der Blutströmung in der Höhe, nach der anderen eine mäßige Zunahme. Eine deutliche Beschleunigung des Kreislaufes, die etwa als Kompensation für den verminderten Sauerstoffgehalt des Blutes dienen könnte, besteht also nicht.

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit älteren Versuchen von Loewy (2) und neuen von Doi, die an Hunden im luftverdünnten Raum der pneumatischen Kammer gleichfalls keine Änderung der Blutströmung feststellen konnten. — Auch Muskelarbeit auf dem Zweiradergometer ergab keine erheblichen Unterschiede für die Blutströmung. Bei 252 mkg in Seehöhe ein Wachsen der Blutströmung um 9—10 l pro Minute, auf der Höhe der Anden bei 230 mkg eine um 12 l.

Unter Berücksichtigung der Pulsfrequenzen ergab sich das Herzschlagvolumen bei Körperruhe bei

Meakins:	Seehöhe	75 ccm = 79 g.	Anden	58 ccm = 62 g.
Redfield:	„	85 ccm = 90 g.	„	53 ccm = 57 g.

Demnach war das Herzschlagvolumen in 4350 m auf drei Viertel des im Tieflande gefundenen hinabgesetzt. Barcroft führt dies auf eine Schwächung des Herzens zurück.

**3. Das Verhalten des Herzens.** Endlich ist auch das Verhalten des Herzens, und zwar unter der Wirkung des Höhenklimas als solchen, wie auch unter der Wirkung des einen ihrer spezifischen Klimafaktoren, nämlich hoher Grade von Sauerstoffverarmung, untersucht worden.

Es handelt sich, soweit die Untersuchungen den Menschen betreffen, um Röntgenaufnahmen. Auch sie sind zuerst von Barcroft und Mitarbeitern in Cerro de Pasco aufgenommen worden. Bei Körperruhe fand sich dabei eine Verkleinerung des Herzschattens bei der einen Gruppe der Untersuchten (3 Personen), keine deutliche Verminderung bei zwei anderen. Die Verkleinerung des Herzschattens bringt Barcroft mit der schon erwähnten Abnahme des Herzschlagvolumens in Verbindung; das Fehlen der Verkleinerung des Herzens deutet Barcroft so, daß bei der einen Gruppe die diastolische Spannung der Herzmuskelfasern in Cerro herabgesetzt war gegenüber der im Tieflande, bei der zweiten Gruppe jedoch nicht. Das soll auf verschiedene Kraft des Herzens zurückzuführen sein. Darnach wäre die Herzkraft an diesem Verhalten zu schätzen.

Aber Barcroft hebt hervor, daß man Herzerweiterungen vielfach in Cerro beobachten kann. Wohl im Anschluß an diese Beobachtungen hat Takeuchi, ein Schüler von Barcroft, an Katzen, deren Herzen er bei geöffnetem Thorax direkt besichtigte, Versuche über die Wirkung der Atmung sehr sauerstoffarmer Luft auf die Herzgröße ausgeführt. Er konnte feststellen, daß Atmung stark sauerstoffarmer Luft zu einer akut einsetzenden Herzvergrößerung führt. Takeuchi betont, daß der Aufenthalt in sehr großen Höhen bei Menschen wohl nicht immer diesen Effekt haben dürfte, weil hierbei eine allmähliche Anpassung stattfindet.

Daß Steigarbeit in übergroßen Höhen zu Herzerweiterungen zu führen vermag, wurde gelegentlich der Mount-Everestexpedition von 1924 beobachtet. Sie traten bei denjenigen, die über 27 000 engl. Fuß = über 7500 m aufstiegen, auf und blieben, wie Somervell berichtet, 1 bis 3 Wochen lang bestehen.

Mit Rücksicht jedoch auf die in sehr große Höhen (bis 10 000 m und mehr) sich erstreckenden Flugzeugfahrten, wobei diese Höhen zugleich sehr schnell erreicht werden, schien es von Interesse zu untersuchen, wie sich das menschliche

Herz bei Einwirkung sehr sauerstoffarmer Luft verhält. Loewy und Mayer haben nun in derartigen Versuchen feststellen können, daß auch beim Menschen dabei im Laufe weniger Minuten Dilatationen am Herzen zustande kommen können, schon bei Körperruhe, leichter noch bei Körperarbeit (Abb. 4).

Der Befund von Herzdilatationen bei Sauerstoffmangel ist allgemein pathologisch bedeutsam. Ihr ganz akutes Zustandekommen wirft ein Licht auf das Entstehen von Herzdilatationen bei akuten Überanstregungen, die ja mit ungenügender Sauerstoffzufuhr einhergehen; ihr Auftreten beim Aufenthalt in sehr hohen Berggegenden nähert sich mehr den allmählich bei Anämien oder unkompensierten Herzfehlern entstehenden, bei denen der durch Hämoglobinmangel oder durch Beeinträchtigung des Blutkreislaufes zustande kommende Sauerstoffmangel der Gewebe gleichfalls an der Entstehung der beobachteten Herzerweiterungen mitwirken wird.

Ein letzter Punkt betrifft das Verhältnis der beiden Herzhälften zueinander. Strohl hatte vor längerer Zeit schon angegeben, daß das Herzgewicht beim Alpenschneehuhn (in Höhen von 2—3000 m lebend) größer sei als das bei dem ihm nahestehenden Moorhuhn (in 600 m Höhe lebend), daß es nämlich 16,3 gegenüber 11,9% des Körpergewichtes betrage. Auffallend war die weitere Angabe, daß an der Gewichtszunahme wesentlich das rechte Herz beteiligt war. Beim Alpenschneehuhn war das Gewicht der linken Kammer nur um  $\frac{2}{10}$ , das der rechten Kammer um  $\frac{7}{10}$ — $\frac{17}{10}$  vermehrt. Bei Hochgebirgskälbern soll sich das gleiche Verhalten finden (Heger und Lempen). — Eine Erklärung dafür kann, wie v. Korányi dargelegt hat, gegeben werden durch die verschiedene Viscosität des Niederungs- und des Höhenblutes und durch die des arteriellen und venösen Blutes. Nach Determann (vgl. Stäubli) nahm die Viscosität des Blutes beim Übergang von Freiburg i. B. nach St. Moritz in 2—11 Tagen zu um 17,4%, nach Stäubli bei mehrwöchigem Aufenthalt in St. Moritz um ca. 11%. Diese Steigerung hängt in erster Linie mit der Blutzellenzunahme zusammen. Ceteris paribus würde also das Herz im Hochgebirge aus diesem Grunde eine größere Arbeit zu leisten haben. Dazu kommt, daß infolge des höheren Kohlensäuregehaltes des Venenblutes dieses viscoser ist als das arterielle (im Tieflande um 8—12%). Da nun, wie v. Korányi fand, die Kohlensäurewirkung mit der Blutzellenzahl wächst, muß im Höhenklima die Viscosität des venösen Blutes noch mehr gesteigert sein als die des arteriellen. Schon aus diesem Grunde muß der rechte Ventrikel mehr Arbeit leisten als der

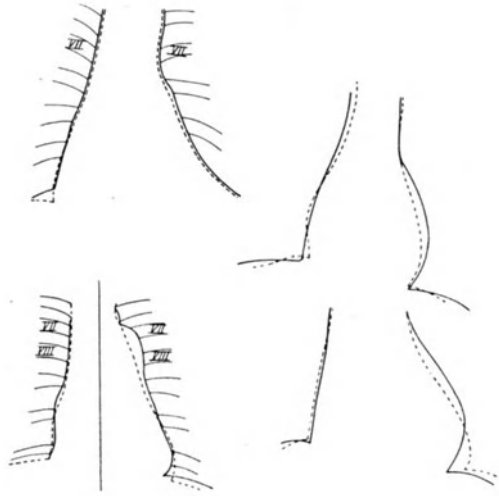


Abb. 4. Akute Erweiterungen verschiedener Herzabschnitte beim Menschen infolge Stickstoffatmung auf Bild 2—4, keine auf Bild 1. — ····· Normale Grenzen. — Grenzen bei Stickstoffatmung.

linke. Dazu kommt, daß der große Kreislauf starke Regulationsmittel durch die Möglichkeit erheblicher Gefäßerweiterungen besitzt, die dem kleinen Kreislauf in diesem Maße nicht zur Verfügung stehen. v. Korányi verweist darauf, daß in Fällen von Polycythämie weder eine Hypertrophie des linken Ventrikels zu finden war noch eine Hypertonie.

Vergleichende Versuche über die Beschaffenheit der Viscosität des Arterien- und Venenblutes im Höhenklima sind im Gange, um diese Frage direkt zu entscheiden.

**4. Die Atmung.** Daß die Atmung durch das Höhenklima beeinflusst wird, ist lange bekannt. Sie nimmt an Umfang zu, d. h., die pro Minute geatmeten Luftvolumina steigen. Bekannt ist auch, daß die Steigerung schon in verhältnismäßig geringen Höhen auftritt. — Gerade diese Tatsache bot der Erklärung Schwierigkeiten. Neuere vergleichende Bestimmungen im Tieflande und in 1550 m Höhe (Davos) bestätigten [Loewy (4)], daß sie schon hier gesteigert

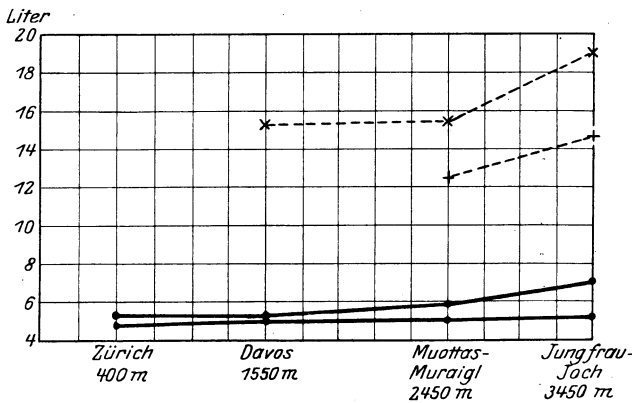


Abb. 5. Wirkung der Höhe und der Sauerstoffatmung auf die Atemgröße.

- Körperruhe; obere Linie ohne, untere Linie mit O<sub>2</sub>-Atmung.
- × Atemvolumen für 100 m/kg pro Min. Arbeit ohne O<sub>2</sub>-Atmung.
- + Atemvolumen für 100 m/kg pro Min. Arbeit mit O<sub>2</sub>-Atmung.

sein kann; sehr ausgeprägt war ihre Zunahme in 2450 m Höhe. Aber — und das trug zur Erklärung der Entstehungsbedingungen bei — Sauerstoffatmung setzte die gesteigerte Atmung schon in Davos vielfach auf oder nahe an die Tieflandwerte hinab. Diese Abnahme des Atemvolumens unter Sauerstoffatmung — bis um in maximo 35% — fand sich auch bei zahlreichen Tiefländern, die nur in Davos untersucht wurden. Da im Tieflande Sauerstoffatmung gar nicht oder nur in sehr geringem Maße auf das Atemvolumen wirkt, erweist diese Abnahme in 1550 m Höhe, daß auch bei diesen Personen Sauerstoffmangel bestand. — Es ist also schon am Entstehen dieser „normalen“ Höhenwirkung in mittleren Höhen Sauerstoffmangel beteiligt, jedenfalls ein solcher im Atemzentrum, ebenso wie er an der Blutdrucksteigerung ursächlich teilnimmt.

Wenn schon bei Körperruhe sich Sauerstoffmangel im Atemzentrum bemerkbar macht, so noch deutlicher bei Muskelarbeit, die ja, wenn besonders schwer, schon im Tieflande zum Sauerstoffmangel führt. Bezogen auf die gleiche Arbeitsleistung ist demzufolge die Steigerung der Atmung mit zunehmender Höhe immer ausgesprochener und die sie senkende Sauerstoffwirkung immer deutlicher. — So stieg das Atemvolumen z. B. pro Meterkilogramm bei der einen Versuchsperson Loewys bei Atmung atmosphärischer Luft in Davos um 103 ccm, auf Muottas Muraigl um 133 ccm; hier unter Sauerstoffatmung nur um 90 ccm. Auf dem Jungfraujoch stieg sie um 154, unter Sauerstoffatmung nur um 113 ccm. Abb. 5 gibt die Atemvolumina bei Ruhe und Arbeit für diese Person graphisch

wieder. Jedoch sind die Ergebnisse nicht bei jedermann so ausgesprochen; bei einzelnen erwies sich Sauerstoffatmung nicht wirksam.

Die Steigerung der normalen Atmung bei Körperruhe, die Zunahme des Atemvolumens für gleiche Muskelarbeit mit steigender Höhe, weiter aber auch die Erhöhung der Pulsfrequenz bei Ruhe und Arbeit gegenüber dem Tieflande wurden auf ein erleichtertes Ansprechen gegen Reize, auf eine Art von Sensibilisierung des Körpers zurückgeführt (Hediger), speziell wurde auch eine gesteigerte Erregbarkeit der nervösen Zentren im Hochgebirge angenommen: des Atemzentrums, des Herzzentrums u. a.

Die gesteigerte Erregbarkeit des Atemzentrums schien durch besondere Versuche erhärtet zu sein, in denen die stärkere Steigerung der Atmung auf den gleichen Kohlensäurereiz im Hochgebirge gegenüber dem Tieflande festgestellt wurde. Sie rühren von Rohrer her und sind am Menschen und an Kaninchen ausgeführt. Rohrer's Ergebnisse wurden von Loewy (4) an 5 jungen Ärzten bestätigt: in je höherer Lage untersucht wurde, um so stärker wirkte ein gleicher Kohlensäurereiz steigernd auf die Atmung, bei allen bis auf eine Person, bei der die Höhe die Kohlensäurewirkung nicht änderte. Das Verhalten bei zweien der ersteren (C. und Schm.) und bei der letztgenannten Person zeigen die auf Abb. 6 vereinigten Kurven.

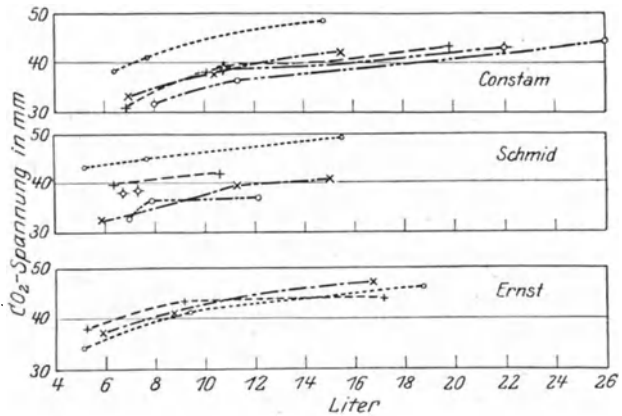


Abb. 6. Atemvolumina unter Kohlensäureeinatmung.

o..... Zürich. + Davos. x Muottas Muraigl.  
o..... Jungfrauoch. ◇ Jungfrauoch-Sauerstoffatmung.

Aber es ergab sich nun weiter, daß Sauerstoffatmung auch diese Höhenwirkung sehr weitgehend einzuschränken (bei zweien) oder vollkommen (bei zweien) aufzuheben vermochte.

Auch dies geht aus den Kurven ohne weiteres hervor. Bei C. ist die durch Kohlensäurezufuhr gesteigerte Atemgröße in 3450 m durch Sauerstoff der in Davos und auf Muottas Muraigl fast gleich gemacht worden; bei Schm. ist sie auf die Davoser Werte zurückgebracht worden.

Die Tab. 7 gibt eine Zusammenstellung der hauptsächlichsten Werte, unter denen die an Wollh. besonders bemerkenswert sind. Sauerstoffatmung auf dem Jungfrauoch brachte trotz der höheren Kohlensäurespannung die Atemgröße unter die Davoser Werte hinunter.

Diese Erfahrungen sprechen nicht für eine gesteigerte Erregbarkeit des Atemzentrums, vielmehr muß man aus ihnen schließen, daß die meist stärkere Wirkung der Kohlensäure im Höhenklima durch den zugleich wirksam werdenden Reiz des Sauerstoffmangels zustande kommt, und zwar ausschließlich jedenfalls da, wo Sauerstoffatmung die gesteigerte Kohlensäurewirkung aufhebt. Die

Wirkung kommt also durch eine Summation von Reizen zustande, und die mit der Höhe sich steigernde Wirkung der Kohlensäure auf die Atemgröße beweist nicht einen erhöhten Erregungszustand des Zentrums.

Tabelle 7. Atemvolumina bei Kohlensäurezufuhr. Wirkung gleichzeitiger Sauerstoffatmung.

Ort Höhe	Alveolare Kohlensäure- Spannung mm/Hg	Lungen- ventilation min./cem	Alveolare CO <sub>2</sub> - Spannung mm/Hg	Lungen- ventilation min./cem	Alveolare CO <sub>2</sub> - Spannung mm/Hg	Lungen- ventilation min./cem	Alveolare CO <sub>2</sub> - Spannung mm/Hg	Lungen- ventilation min./cem
	E. (Höhe ohne Einfluß auf die CO <sub>2</sub> -Wirkung.)		C.		Schm.		Wollh.	
Zürich	42,05	9 575*	38,75	6 355*	43,5	5 783	28,45	6 257
	46,76	18 650**	41,53	7 783*				
Davos, 1550 m	42,36	9 125*	38,61	10 100*	39,96	6 260*		
	44,59	17 100**	44,95	20 833**				
Muottas- Muraigl, 2450 m	40,84	8 800*	38,64	10 200*	39,61	11 300*		
	45,18	16 800**						
Jungfrau- joch, 3450 m	—		36,79	11 400*	36,36	12 100	27,9	9 800
			38,61(O <sub>2</sub> )	10 640*	38,31(O <sub>2</sub> )	6 600*	29,66	16 400
			44,37	26 000**	38,51(O <sub>2</sub> )	7 300*	35,34(O <sub>2</sub> )	6 000
			43,85(O <sub>2</sub> )	22 150**			29,26	17 100
							45,01(O <sub>2</sub> )	7 667

Die mit je einem bzw. 2 Sternen versehenen Werte sind miteinander vergleichbar.

Ein Gleiches dürfte auch von den übrigen Zentren, bei denen man erhöhte Erregbarkeit annimmt, gelten; ein weiteres Beispiel wird später noch gegeben werden.

Die Steigerung der Atemgröße beim Übergang ins Hochgebirge muß ceteris paribus zu einer gesteigerten Abgabe von Kohlensäure seitens der Lunge, damit auch aus Blut und Geweben führen. Der Kohlensäurevorrat im Körper muß sinken. Einen Ausdruck dafür geben die Werte für die alveolare Kohlensäurespannung, die unter der Tieflandnorm liegen müssen. Dieses Verhalten ist auch meist gefunden worden. Als Beispiel mag folgende Zusammenstellung nach Versuchen von Durig dienen:

Tabelle 8. Alveolare Kohlensäurespannungen bei Körperruhe.

Ort	Höhe	CO <sub>2</sub> -Spannung in mm Hg	
		bei Durig	bei Reichel
Wien . . . . .	150	32,0	35,1
Semmering . . . . .	1000	29,0	34,1
Alagna . . . . .	1200	28,9	33,9
Sporn Alpe . . . . .	1326	27,0	—
Monte Rosa:			
Beginn . . . . .	4560	19,6	20,8
Ende . . . . .	4560	20,6	21,5

Aber irgend etwas Gesetzmäßiges oder auch nur ausnahmslos Regelmäßiges stellt dieses Verhalten nicht dar. Denn die Zunahme der Atmung erfolgt nicht in jedem Falle gleichartig, ja in manchen Fällen überhaupt nicht.



So finden sich schon bei Zuntz, Loewy, Müller, Caspari Werte, die die alveolare Kohlensäurespannung unverändert bis zur Höhe der Monte-Rosa-Spitze zeigen. Auch bei Barcroft (3) finden sich Beispiele dafür, und neuerdings teilt auch Schneider Versuche mit, in denen beim Übergang von 1800 m (Colorado Springs) zu 4300 m (Pikes Peak) die Kohlensäurespannung in einem Falle nur um 3 mm sank. —

Die Abnahme der alveolaren Kohlensäurespannung mit der Höhe sollte nicht nur beim Übergang in diese zustandekommen, vielmehr auch beim dauernden Aufenthalt sich finden, so zwar, daß für ein Sinken des Barometerdruckes um 100 mm erstere um 4,2 mm abnehmen soll (Fitzgehalt). Schon Loewy (4) hat bei Untersuchungen an 5 Davosern Werte zwischen 35,5 mm und 45 mm gefunden, also normale Tieflandwerte. Jüngstens hat Frau Dr. Rennger diese Untersuchungen im Zusammenhang mit anthropometrischen Messungen verschiedener Art in größerem Maßstabe fortgeführt. Sie hat ihre Bestimmungen an 30 von Kindheit an in Davos lebenden Männern von 20—45 Jahren durchgeführt. Dabei fand sie 3 mal Werte zwischen 29 und 30, 6 mal 30—35, 11 mal 35—40, 4 mal 40—45, 6 mal 50—55 mm. Das Gesamtmittel betrug 37,8 mm. Da auch im Tieflande Werte bis zu 35 mm hinab gefunden werden, liegen nur 9 Werte unterhalb des Tieflandminimums. Eine gesetzmäßige Herabsetzung besteht also auch hier nicht.

**5. Sauerstoffmangel und Acidose.** Die oben (S. 334) besprochene Tatsache, daß Sauerstoffatmung die in der Höhe gesteigerte Atmung hinabsetzt bis zum Tieflandniveau, bewies, daß Mangel an Sauerstoff an der Steigerung der Atmung beteiligt ist. Für Höhen von über 3000 m wurde dies allgemein zugegeben; aber es schien nicht annehmbar für geringere Erhebungen einen Sauerstoffmangel zuzulassen, indem man auf das Verhalten des Oxyhämoglobins hinwies, das selbst in 4500 m Höhe, bei einer mittleren alveolaren Sauerstoffspannung von 50 mm noch zu im Mittel etwa 82% mit Sauerstoff gesättigt sein mußte, einer Menge, die wenigstens bei Körperruhe zur Bestreitung des Sauerstoffbedarfes ausreichen mußte. Direkte Bestimmungen am Radialisblut des Menschen in 4350 m Höhe (Cerro de Pasco) ausgeführt, ergaben Barcroft und Mitarbeitern damit übereinstimmende Werte. Sie fanden eine Sauerstoffsättigung des Oxyhämoglobins zwischen 82,5 und 87,5% (einmal 91%), in der Mehrzahl zwischen 85 und 87,5% bei Europäern und Eingeborenen, Werte übrigens, die in guter Übereinstimmung mit den aus den alveolaren Sauerstoffspannungen berechneten stehen. Dies spricht nicht für das Bestehen eines Sauerstoffsekretionsvorganges durch die Lungenepithelien als Kompensationsvorgang bei verminderter Sauerstoffzufuhr, wie es heute noch Haldane annimmt.

Wenn trotz der hohen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in Höhen nicht nur von mehr als 4000 m, in den Anden wie in den Alpen, sondern schon unterhalb 3000 m deutliche Zeichen von Sauerstoffmangel bestehen und schon in 1500 m Höhe Sauerstoffmangel auf verschiedenen Gebieten funktioneller Betätigung nachgewiesen werden kann, wenn er sich auch subjektiv nicht bemerklich macht, so beweist dies, daß der Sauerstoffvorrat im Blute nicht das Wesentliche ist für die Sauerstoffversorgung der Gewebe, vielmehr die den alveolaren Sauerstoffspannungen parallel gehende Sauerstoffspannung des Blutplasmas, und daß diese in bezug auf manche Funktionen nur wenig zu sinken braucht, um die Sauerstoffzufuhr in den Geweben ungenügend zu machen.

Hierher gehören das Atemzentrum, das Herzzentrum, bei vielen älteren Personen das Vasomotorenzentrum, auch das Knochenmark. Möglicherweise auch die Thyreoiden. Gerade lebenswichtige Organe scheinen auf diejenige Sauerstoffspannung des Blutes eingestellt, auf sie angewiesen zu sein, unter der sie ständig leben. —

Sauerstoffmangel gibt sich durch eine Anzahl von Zeichen zu erkennen, die alle unter dem Begriff der Acidose fallen. Sie betreffen vor allem das Verhalten des Blutes und des Stoffwechsels.

An ersterem gibt die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration darüber unmittelbaren Aufschluß, in anderer Weise die Bluttitrierung; weiterhin das Verhalten der Blutgase. Auch die Bestimmung der Milchsäure ist mehrfach ausgeführt worden.

In Höhen von 4000 m und mehr ist schon von Galeotti die titrimetrisch bestimmte Blutalkalescenz beträchtlich herabgesetzt gefunden worden (in 4560 m um 36—47%). In 2100 m Höhe fanden Durig und Zuntz eine Abnahme um 10%. Ebenso fand sich der Kohlensäuregehalt des Blutes in großen Höhen vermindert. In 3300 m hatte Barcroft eine verminderte Sauerstoffbindung des Blutes, eine Abflachung der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins gefunden. Neuerdings konnte Loewy dasselbe schon in 2450 m Höhe feststellen, ebenso eine verminderte Kohlensäurebindung, und zwar beides bei Körperruhe. Bei mittlerer Muskelarbeit war die Gasbindung schon in 1500 m herabgesetzt. Loewys Ergebnisse sind in Abb. 7 und 8 wiedergegeben.

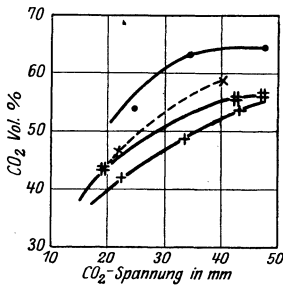


Abb. 7. Kohlensäurebindungskurven.

Constam: ● Davos Ruhe.  
+ Davos Arbeit.  
# Muottas Muraigl Arbeit.  
Schmid: × Davos Ruhe.

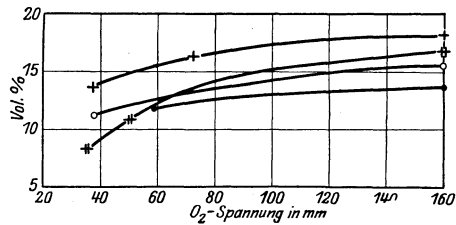


Abb. 8. Absoluter Sauerstoffgehalt des Blutes bei Constam.

+ Davos Ruhe.  
# Davos Arbeit.  
○ Muottas Muraigl Ruhe.  
● Muottas Muraigl Arbeit.

Am spätesten wurde die Wasserstoffionenkonzentration im Hochgebirge gemessen. Ihre Bestimmungen in Cerro de Pasco von Barcroft und Genossen (3) ergaben keine übereinstimmenden Resultate bei Körperruhe, sehr deutliche und stärkere als im Tieflande bei Körperarbeit.

Was endlich den Nachweis der Milchsäure im Blute betrifft, derjenigen organischen Säure, die in erster Linie als saures intermediäres Stoffwechselprodukt in Betracht kommt, so hat als erster Araki ihr Auftreten im Blut von Tieren, die in stark verdünnter Luft gehalten waren, festgestellt.

Später fanden sie Ryffel und Douglas an Menschen, die sich unter starker Luftverdünnung, sei es im pneumatischen Kabinett, sei es im Höhenklima, aufgehalten hatten. Neuerlich hat Laquer (2) ihr Vorkommen wiederum untersucht, er fand sie in 2900 m gesteigert, nicht in 4560 m, wohl aber später (3) nach einstündigem Radfahren in 1550 und 2450 m Höhe.

In jüngster Zeit ist nun aber auch die H-Ionenkonzentration des Blutes schon in mittleren Höhen nach verschiedenen Methoden geprüft worden und es zeigte

sich, daß auch hier schon Änderungen im acidotischen Sinne zu finden sind. So fand Gigon bei einem Kaninchen akute Veränderungen der  $p_H$ , wenn dieses aus einem Luftdruck von 748 mm für 2 Stunden auf 600 mm gebracht wurde. Nach Michaelis - Lehmann, elektrometrisch bestimmt, sank im reduzierten Blute  $p_H$  von 7,38 auf 7,11. — In anderer Weise hat Fritz die Änderung von  $p_H$  beim Übergang in 1550 m (gleich 630 mm) gezeigt. Mittels der Indicatorenmethode von Holló und Weiß fand er bei 10 Kaninchen, daß ihr  $p_H$  in Budapest im Mittel 7,52 betrug, in Davos dagegen 7,40. Diese Bestimmungen wurden durch solche der Kohlensäurebindungs-fähigkeit nach van Slyke ergänzt. Für letztere kommen allerdings nur Versuche in Betracht, bei denen in Davos stärkere Luftverdünnung erzeugt wurde. Insofern bieten sie mit der gefundenen Verminderung der  $p_H$  und der verminderten Kohlensäurebindungs-fähigkeit nur eine Bestätigung der vorher erwähnten Untersuchungen.

Aber ein interessantes Ergebnis bot der Vergleich der herbivoren Kaninchen mit den carnivoren Katzen. Zu erwarten war, daß letztere der Luftverdünnung besser widerstehen und eine geringere Acidose zeigen würden als erstere, da sie als Carnivoren befähigt sind, durch Ammoniakhergabe der Säurebildung zu begegnen. Es fand sich das Gegenteil. Die Katzen gingen bei Luftverdünnungen zwischen 480 und 430 mm unter toxischen Krämpfen zugrunde, während Kaninchen meist Verdünnungen bis 250, stets bis zu 280 mm aushielten. Aber auch die Kohlensäurebindungs-fähigkeit war weit mehr erniedrigt als bei den Kaninchen, obwohl die Verdünnung nur 480 mm entsprach, gegenüber einer von 360 mm bei letzteren. Die Abb. 9 und 10 bringen diese Ergebnisse in graphischer Darstellung.

Nach früheren mit Blut in vitro angestellten Versuchen von Barcroft (2) dürften die Differenzen mit dem verschiedenen Elektrolytgehalt des Blutes zusammenhängen.

Das Zugrundegehen der Katzen bei verhältnismäßig geringen Verdünnungen entspricht der schon vor ca. einem Jahrhundert aus den Anden berichteten Tatsache, daß dort in 4000 m Höhe keine Katzen gehalten werden können, da sie unter Krämpfen sterben.

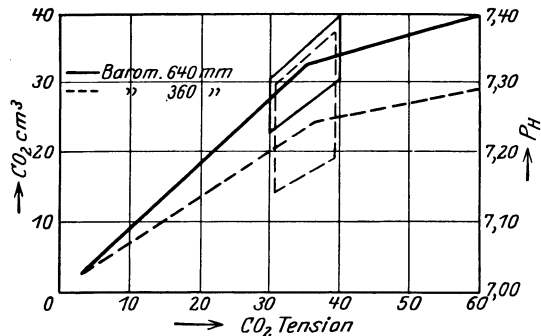


Abb. 9. Kaninchen.

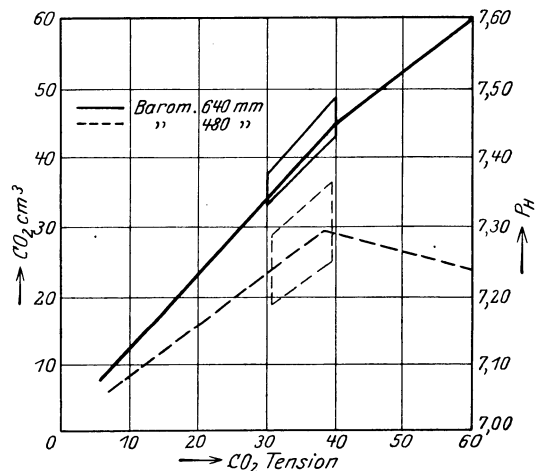


Abb. 10. Katze.

Da in mittleren Höhen von etwa 1500 m früher Veränderungen der Gasbindungsverhältnisse des Blutes bei Körperruhe, die für eine Acidose sprachen, nicht festgestellt waren, auch keine sonstigen auf eine Acidose hinweisenden Veränderungen, so wurde diese für mittlere Höhen abgelehnt. Die gefundenen Höhenwirkungen, insbesondere die Atemsteigerung, konnte man dabei nicht erklären, und so kam man dazu, einen unbekanntem Faktor dafür verantwortlich zu machen (Henderson und Haggard). Ja man war geneigt, das Gegenteil einer Acidose, eine Alkalose anzunehmen, auf Grund von Tierversuchen und von Beobachtungen am Menschen in der verdünnten Luft der pneumatischen Kammer, wobei Davis, Haldane, Kennaway alkalotische Harnveränderungen gefunden hatten.

Diese Frage hat von physiologischer Seite vielfache Bearbeitung erfahren [Literatur und Kritik bei Loewy (6)], jedoch führt es zu weit, hier näher auf diesen speziell physiologischen Gegenstand einzugehen.

Erwähnt sei nur, daß die Kohlensäure im Blute in einem konstanten Verhältnis zum kohlensuren Alkali desselben steht. Wird durch Atmungsteigerung erstere primär aus dem Blute entfernt, so bleibt zunächst ein Überschuß von Alkali, es besteht eine Blutalkalose, und zwar so lange, bis der Alkaliüberschuß durch die Nieren entfernt ist. Man kann diese Alkalose, da ja die vorhandene Alkalimenge nur im Verhältnis zur vorhandenen Kohlensäuremenge gesteigert ist, als „relative“ Alkalose bezeichnen.

So sollte auch die Atemsteigerung in mittleren Höhen wirken. — Demgegenüber wird bei Acidose die Kohlensäure sekundär aus dem Blute entfernt durch primär auftretende saure Produkte, die ihrerseits die Ursache für die verstärkte Atmung und die Kohlensäure-austreibung aus dem Blute darstellen.

Bis vor kurzer Zeit waren, wie gesagt, Anhaltspunkte für das Vorkommen saurer Produkte im Blute in mittleren Höhen nicht gegeben. Aber wie Loewy (4) ausgeführt hat, braucht man am Blute keine acidotischen Veränderungen zu finden, und sie können doch in den Geweben bestehen. Von diesen nehmen sie ja ihren Ausgang. Besteht beim Atemzentrum eine lokale Steigerung der *H*-Ionenkonzentration, so wird durch diese die Atmung „zentrogen“ (Winterstein) angeregt werden. Die so zustandekommende Hyperventilation kann dann sekundär zur Alkalose führen, während doch das auslösende Moment eine lokal begrenzte Acidose darstellt.

**6. Der Gesamtstoffwechsel.** Veränderungen des Gesamtstoffwechsels im Höhenklima, gemessen am Gaswechsel, sind frühzeitig festgestellt worden [Literatur bei Loewy (1)]. Ebenso ist bald erkannt worden, daß beträchtliche individuelle Unterschiede in bezug auf die Höhe bestehen, in der die Änderungen — beim Menschen sind stets Steigerungen gefunden worden — kenntlich werden, und in der Dauer ihres Bestehens. Das ist auch in neueren Untersuchungen von Schneider und Loewy (4) bestätigt worden. Viel regelmäßiger findet man Steigerungen des Gaswechsels bei Muskelarbeit derart, daß gleiche Arbeit einen höheren Aufwand erfordert als im Tieflande. Auch diese Tatsache

wurde bei den jüngsten Versuchen von Loewy an 5 jüngeren Ärzten wiedergefunden. Der Sauerstoffverbrauch für ein Meterkilogramm geleisteter Dreharbeit ist aus nebenstehender Tabelle zu ersehen.

Tabelle 9.

Ort und Höhe in m	Person	
	C.	Schm.
Davos 1550	5,15	5,26
Muottas-Muraigl 2450	8,31	6,56
Jungfraujoch 3450	7,48	6,41

Also eine Steigerung 24% und 61% beim Übergang von 1500 m auf 2450 m. Dann auf dem Jungfraujoch ein geringes Sinken, wobei aber die Werte noch weit über den Davoser bleiben.

Beachtenswert ist dabei, daß Gewöhnung an die Arbeit in der Höhe den Verbrauch hinabsetzt, so daß er die unterste Grenze der Tieflandwerte erreichen kann. Das zeigen deutlich die Ergebnisse von Loewy und Knoll an maximal trainierten Skiläufern. Sie brauchten in 1800 m Höhe (Arosa) für 100 m Weg und 1 kg bewegten Gewichtes nur 7,36 und 9,80 ccm Sauerstoff, während im Tiefland auf besserer Bahn 15–18 ccm bei annähernd gleicher Geschwindigkeit erforderlich waren (Liljestrand und Stenström).

Ebenso war es bei einem landwirtschaftlichen Arbeiter in Davos. Der zum horizontalen Gehen erforderliche Aufwand betrug 11–12,6 ccm Sauerstoff pro Kilogramm und 100 m Weg, also ebensoviel wie bei gut Trainierten im Tieflande (10–11 ccm O<sub>2</sub>). — Der Verbrauch beim horizontalen Tragen von 65 kg Heu war 18 ccm O<sub>2</sub>, d. h. gleich dem Maximum des im Tieflande verbrauchten (17 ccm). — Zum Empfortragen derselben 65 kg auf einer steilen Rampe waren pro Meterkilogramm Steigarbeit erforderlich 1,05 ccm O<sub>2</sub>, entsprechend dem niedrigsten im Tieflande gefundenen Werte (Mittel für Tiefland: 1,35 ccm).

Der Einfluß der Höhe ist also durch die Übung vollkommen ausgeglichen worden.

Etwas anders als beim Menschen stellt sich die Wirkung der Luftverdünnung in den neuesten Versuchen am Meerschweinchen dar. Bei diesen fand Laubender (1), wenn sie einem Barometerdruck von 430–380 mm ausgesetzt wurden, eine Einschränkung des Umsatzes nach 12–14 Stunden um 5–30%. Dieser ging in den ersten 2–6 Stunden eine Steigerung der Kohlensäureausscheidung voran ohne Steigerung des Sauerstoffverbrauches, die als Ausdruck einer Acidose zu betrachten ist. Entsprechend der Herabsetzung des Umsatzes nahm auch das Gewicht der Tiere weniger ab, als das der gleichgehaltenen Kontrolltiere.

Als Ursache für die Gaswechselsteigerung wurde bei Körperruhe schon früher Sauerstoffmangel für Höhen über 3000 m angenommen, für tiefere jedoch nicht, da eben hier Sauerstoffmangel ausgeschlossen schien. Hier sollten andere Klimafaktoren den Stoffwechsel auf ein höheres Niveau heben. Nach den in den voraufgehenden Abschnitten mitgeteilten Erfahrungen jedoch war damit zu rechnen, daß doch schon in mittleren Höhen Sauerstoffmangel zu den Stoffwechselsteigerungen führte. Auch hier mußte Sauerstoffatmung Aufschluß geben. Versuche von Loewy (4) an seinen Begleitern ergaben in der Tat in 2450 m bei allen 4 Untersuchten eine beträchtliche Senkung des Umsatzes unter Sauerstoffzufuhr, und zwar unter die in Davos (1000 m tiefer) ohne Sauerstoff gefundenen Werte, zum Teil sogar — und das ist zunächst nicht deutbar — unter die im Tiefland (Zürich) gewonnenen. Die Tatsache selbst, einer Senkung des Gaswechsels bei Sauerstoffatmung unter die Tieflandwerte, ist in Davos noch mehrfach gefunden worden.

Diese Versuche wurden dann in Davos fortgesetzt von Brieger. Er fand an einer von zwei untersuchten Personen unter Sauerstoffatmung eine regelmäßige Senkung des Umsatzes, so daß an der Mitwirkung von Sauerstoffmangel an der Umsatzsteigerung beim Übergang auch schon in diese Höhe nicht wohl gezweifelt werden kann.

Das gleiche Ergebnis findet sich in anderer Form in Versuchen von Herxheimer (1). — Dieser verglich in Davos an seinen Begleitern den Gaswechsel nach der Zuntz - Geppertschen Methode mit dem mittels des von ihm angegebenen Spirometers (2) ermittelten. Das Spirometer, aus dem eingeatmet wird, wird nicht mit Luft, sondern mit Sauerstoff gefüllt, so daß dabei also Sauerstoffatmung stattfindet. Dabei fand er niedrigere Werte für den Sauerstoffverbrauch nach seiner Spirometermethode als bei der Zuntz - Geppertschen, bei der atmosphärische Luft eingeatmet wird.

Die Befunde von Herxheimer sind methodologisch wichtig. Sie zeigen, daß Apparate zur Gaswechselbestimmung, bei denen eine Sauerstoffatmung stattfindet, wohl im Tieflande, in dem diese wenig oder keinen Einfluß auf die Umsatzprozesse hat, benutzt werden dürfen, daß sie im Hochgebirge jedoch, schon von 1500 m an, vielleicht schon in noch tieferen Lagen, zu fehlerhaften Ergebnissen führen können und häufig führen werden, die in ihrem individuellen Ausmaße schwankend und darum unbekannt sind.

So muß es z. B. bei dem im Tieflande vielfach benutzten Benedictschen Apparate sein, ebenso bei den von Krogh und Knipping angegebenen.

Neben dem Sauerstoffmangel wird von manchen Seiten der Bestrahlung ein stoffwechselsteigernder Einfluß zugeschrieben. Die älteren Untersuchungen ergaben keine Übereinstimmung (vgl. Handb. der Balneol. usw. Bd. 3, S. 234 ff.), so daß eine steigernde Wirkung auf den Stoffumsatz durch Bestrahlung ganz allgemein nicht als gesichert angesehen werden konnte. Wohl aber wird es wahrscheinlich, daß unter bestimmten Umständen, auf die noch eingegangen werden wird, die Bestrahlung stoffwechselsteigernd wirkt.

In neuerer Zeit hat Kestner (3) die Frage wieder experimentell in Angriff genommen. Er hat in Davos während des Sommers und Winters nach Benedicts Methode an mehreren Tiefländern den Gaswechsel bestimmt. Im Sommer fand er bei Sonnenbestrahlung keine Änderung, wohl aber im Winter. Ersteres erklärt Kestner damit, daß bei Bestrahlung in der warmen Jahreszeit zwecks Verhütung einer Überwärmung des Körpers die von Plaut - Wilbrand angegebene sog. zweite chemische Wärmeregulation einsetzte, die eine Senkung des Stoffwechsels unter die gewöhnlichen Erhaltungswerte herbeiführte, wodurch eine Steigerung durch die Bestrahlung verdeckt wurde.

Aber auch die im Winter gefundenen Werte waren nicht stets erhöht, und wo das der Fall war, zum Teil so wenig, daß die Zunahmen noch in die Fehlerbreite fallen. — Einen abschließenden Beweis für sie steigernde Wirkung der Sonnenstrahlung als solcher auf den Stoffwechsel können auch die Kestnerschen Versuche nicht bringen. Man kann höchstens sagen, daß in der kalten Jahreszeit bei empfindlichen Personen eine Steigerung zustande kommt.

Bei den sehr niedrigen Wintertemperaturen in Davos mag die Abkühlung mit an der Wirkung beteiligt gewesen sein, welche den Umsatz steigert, auch ohne daß es, wie Kestner meint, zu Hautreizungen: Hautrötungen und Schmerzen zu kommen braucht.

Allerdings scheint in anderer Weise Bestrahlung zu Umsatzsteigerungen führen zu können. Schon Hasselbalch und Lindhard bringen die Wirkungen der Strahlung mit länger dauerndem Erythem, also mit Schädigungen der Haut in Verbindung. Jüngstens konnte Herxheimer (1) dies gleichfalls feststellen: wenn und solange ein intensives Erythem oder stärkere Veränderungen der Haut

bestanden, war der Erhaltungsumsatz längere Zeit gesteigert; ohne diese Folgen blieb er durch Bestrahlung unverändert.

Später wird noch zu erörtern sein, daß von geschädigten Hautabschnitten aus fremde Stoffe in das Körperinnere eintreten, die mehrfache Veränderungen der körperlichen Vorgänge zustande bringen. Darauf ist vielleicht auch die zuletzt beschriebene Umsatzsteigerung zu beziehen. —

Werden reflektorisch von der Haut aus Stoffwechselsteigerungen angeregt, so geschieht dies durch Beeinflussung der Muskulatur, die in verstärkten Tonus versetzt oder zu klonischen Bewegungen erregt wird. Nach Kestner (3) soll das jedoch bei Bestrahlung nicht der Fall sein, vielmehr soll die Tätigkeit drüsiger Organe, speziell der Leber, erhöht werden, und zwar derart, daß in den sog. Baustoffwechsel, d. h. in den Aufbau des Zellprotoplasmas, eingegriffen wird. Bei der von mir vorgetragenen Anschauung, daß körperfremde, von der geschädigten Haut aus in die Blutbahn eintretende Stoffe die Stoffwechselsteigerung bewirken, wäre diese Möglichkeit immerhin gegeben. Jedoch konnte Flickinger diese Wirkungsart der Bestrahlung nicht nachweisen. Das Nähere dazu wird im folgenden Abschnitt erläutert werden.

**7. Der Eiweißstoffwechsel.** Auch der Eiweißstoffwechsel zeigt sich im Höhenklima verändert und läßt bei höheren Verdünnungen, die bisher in dieser Beziehung erst im Tierversuch benutzt worden sind, schon bei Körperruhe ein pathologisches Verhalten erkennen. Bei mäßiger Muskelarbeit tritt dieses schon in mittleren Höhen zutage und ist beim Menschen leicht festzustellen.

Bekannt ist, daß beim Übergang zu geringen Erhebungen eine Stickstoffretention eintritt, bei dem in sehr beträchtliche (über 4000 m) eine gesteigerte Stickstoffausscheidung, ein vermehrter Eiweißzerfall. — Auch das Auftreten von Aminosäuren beim Aufenthalt in 4560 m Höhe war bereits festgestellt worden.

Neuere Untersuchungen befaßten sich mit den Einzelheiten des Eiweißstoffwechsels, soweit sie am Harn, am Blut und an den Geweben zum Ausdruck kommen. Die Untersuchungen geschahen nicht nur im Höhenklima, sondern auch in der verdünnten Luft der pneumatischen Kammern.

Zunächst gab Viale an, daß der Harn von Menschen, die etwa eine Stunde bei 350 bis 400 mm Barometerdruck in der pneumatischen Kammer zubrachten, weniger sauer wird — entsprechend dem früher mitgeteilten Befunde von Davies, Haldane und Kennaway —, und es sollen Acetonkörper im Harn auftreten.

Im Höhenklima (Höhe 2900 m) bestimmte Azzi das Verhalten von Harnstoff und Ammoniak in dreistündigen Perioden. Seine Ergebnisse sind dadurch getrübt, daß er keine konstante Diät innehielt. An den 14 Ruhetagen wurden keine Abweichungen gefunden. An Tagen mit Bergmärschen stieg die Harnacidität. Harnstoff und Ammoniak wurden in verminderter Ausscheidung gefunden. Nur in einem Versuch nach erfolgter Trainierung wurden beide vermehrt ausgeschieden.

Das Verhalten des Harns bei Ruhe und Arbeit (Marscharbeit) im Höhenklima hat neuerdings György an sich selbst untersucht. Er bestimmte dessen H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration, die prozentische Ammoniakausscheidung und die Harnphosphate in 1500 und in 2450 m Höhe. Da er nur in der erstgenannten Höhe nach mittlerer Arbeit eine gesteigerte Säuerung des Harns fand, keine aber 1000 m höher nach geringerer Arbeit, hält er ein Auftreten saurer Produkte für ausgeschlossen und nimmt eher eine verminderte Säureausscheidung an.

In größerem Umfange, an 4 Personen, hat endlich Loewy (4) das Verhalten des Harns — und zwar auch wieder seine H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration, seinen Stickstoff- und Ammoniakgehalt — in drei verschiedenen Höhenlagen bei Körperruhe und Arbeit genauer untersucht. Die Versuchspersonen verhielten sich nicht alle gleich, was bei den individuellen Unterschieden gegenüber den Höhenklimawirkungen auch nicht zu erwarten war. Immerhin stieg bei zweien schon bei Körperruhe beim Übergang aus 1500 in 2450 m Höhe die Wasserstoffionenkonzentration des Harns deutlich, mehr noch beim Aufenthalt in 3450 m. Sie betrug im Nüchternharn:

	bei Bl.	bei C.
Davos . . . . .	6,6	5,8
Muottas-Muraigl . . . . .	6,0	5,5
Jungfrauojoch . . . . .	5,6	—

Bergtouren steigerten die H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration im Frühharn des folgenden Tages noch mehr. So ging sie bei C. in 2450 m Höhe von 5,5 auf 5,2—5,0 hinauf. — Besonders deutlich wurde die Wirkung der Muskelarbeit, als vor und nach Dreharbeit der Harn in mehreren Portionen untersucht wurde. Hierbei konnte schon in Davos die gesteigerte Säuerung des Harns festgestellt werden, die mit zunehmender Höhe um so ausgesprochener wurde.

Nicht ganz damit parallel ging die Ammoniakausscheidung. Bei Körperruhe zeigte sie selbst bis zu 3450 m Höhe keine bemerkliche Änderung, trotz Zunahme der H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration des Harns. Aber Dreharbeit brachte schon in Davos bei allen 4 Personen die prozentischen Ammoniakwerte zum Steigen, zum Teil auf pathologische Höhe.

Weniger gleichmäßig war das Verhalten der Gesamtstickstoffausscheidung. Nur bei einem der Untersuchten war sie stets nach der Arbeit vermehrt, bei den übrigen nicht regelmäßig.

Diese Ergebnisse zeigen, daß der Eiweißzerfall in mittleren Höhen leicht in pathologische Bahnen gelenkt werden kann.

Die gefundenen Änderungen des Harns entsprechen den bei acidotischen Zuständen bestehenden, so daß auch von dieser Seite her die schon durch die Befunde an der Atmung und am Blute gewonnene Auffassung vom Auftreten einer Acidose im Höhenklima gestützt wird.

Im Blute unter Luftverdünnung gehaltener Kaninchen und Hunde fanden sich bei Viale die Acetonkörper kaum verändert, der Reststickstoff ein wenig vermehrt. Dabei war die Titrationsalkalescenz des Blutes herabgesetzt.

Viale erklärt seine Befunde nicht durch eine primäre Acidose, vielmehr durch Alkaliverlust infolge primärer übermäßiger Kohlensäureabgabe aus dem Blute.

In neueren, an Meerschweinchen ausgeführten Untersuchungen ist von Laubender (1) die Stickstoffausscheidung bei Verdünnungen zwischen 430 und 380 mm Bar. untersucht worden. Die Tiere blieben mehrere Tage bei dieser Verdünnung. Dabei nahm die Gesamtstickstoffausscheidung um 14 bis 59% zu. Die Ammoniakausscheidung war am zweiten Aufenthaltstage vermehrt.

Wichtiger sind die Befunde Laubenders (2) über das Verhalten des Blutes und der Gewebe. Bei den genannten Verdünnungen fand sich ein



mäßiges Ansteigen des Reststickstoffes des Blutes, um 25%, aber es zeigten sich noch keine Änderungen im Aufbau des Organ- (Leber-) Eiweißes.

Bei Verdünnungen auf 330—230 mm Bar. stieg der Reststickstoff des Blutes um 40%, und nun nahm auch der Reststickstoff der Leber beträchtlich zu. Von 10—11% in der Norm stieg er auf 15,9—18,8% des Gesamtstickstoffes. Dabei handelt es sich weit mehr um eine Zunahme der Harnstoff- und Aminosäurefraktion als um die der Peptonfraktion, da erstere sich um 55%, letztere nur um 20% vermehrte.

Was Laubender fand, ist also eine Art intravitaler Autolyse, die dadurch ausgezeichnet ist, daß die Fraktion des tiefabgebauten Eiweißes am meisten ansteigt.

Sie unterscheidet sich dadurch von der intravitalen Hungerautolyse, die Laubender feststellen konnte; denn bei dieser war gerade die Peptonfraktion vermehrt.

Aus der Pathologie, mit der die Wirkungen der Luftverdünnungen sich hier eng berühren, sind Steigerungen des Reststickstoffes der Leber seit langer Zeit bekannt. Aber nur bei Phosphorvergiftungen schwerster Form sind ebenso hohe Reststickstoffvermehrungen in ihr gefunden worden. Unter experimentellen Bedingungen konnten Pick und Hashimoto Reststickstoffsteigerung in ihr durch parenterale Proteinkörperzufuhr erzielen.

Die Wirkung hochgradiger Luftverdünnung stellt demnach einen sehr erheblichen Eingriff in den Aufbau des Leberprotoplasmas dar.

Kestner (3) hatte, wie schon erwähnt, angenommen, daß Bestrahlung mit Höhensonne den Baustoffwechsel der drüsigen Organe, zumal der Leber, gegen die Norm verändere. — Es schien von Interesse, festzustellen, ob die Zusammensetzung der stickstoffhaltigen Substanz der Leber sich danach ebenso verhalte wie bei Luftverdünnung. Versuche von Flickinger, bei denen am Bauch und Rücken ausgiebig rasierte Meerschweinchen 1½—2 Stunden den Sonnenstrahlen in Davos ausgesetzt wurden, ergaben keinerlei Änderungen des Reststickstoffgehaltes der Leber gegenüber der Norm.

Luftverdünnung und Bestrahlung wirken also in dieser Beziehung ganz verschieden. —

Von der Phosphorvergiftung ist bekannt, daß sie zu starken Verfettungen der Organe, speziell der Leber, führt. Auch die Lebern der in Luftverdünnung gehaltenen Tiere zeigten schon makroskopisch das Bestehen hochgradiger Fettleber. Der mikroskopische Befund bestätigte dies. Vor langer Zeit schon hatten Beobachtungen von Lewinstein und v. Schroetter (1) Verfettungen infolge starker Luftverdünnung ergeben. Neuerdings ist das histologische Verhalten der Organe in Luftverdünnung gehaltener Tiere von A. Rosin an einem großen Material von Meerschweinchen und Mäusen systematisch erforscht worden.

Wie Rosin fand, kommt es durch die Luftverdünnung zu einer Verfettung nicht nur der Leber, sondern auch des Herzens, der Nieren, der Muskulatur, die zum Teil außerordentlich hochgradige Fettansammlungen zeigen.

Mäuse erwiesen sich als viel resistenter gegen Luftverdünnung, als Meerschweinchen. Sie boten bei gleicher Verdünnung viel weniger Veränderungen als letztere. — Bei viele Tage dauernder Verdünnung tritt die Gewebsverfettung gegenüber einer parenchymatösen

Degeneration des Läppchenzentrums zurück, die vielleicht der histologische Ausdruck der besprochenen Eiweißautolyse ist. — Bei Mäusen findet man nach mehrtägigem Aufenthalt unter Luftverdünnung keine Verfettungen mehr. Die Lebern verhalten sich im wesentlichen normal. Die Verfettung stellt also einen reversiblen Vorgang dar.

Eine eigene Stellung nehmen Änderungen des Eiweißstoffwechsels ein, die durch Bestrahlung hervorgerufen werden. Sie sind besonders von Pincussen (1) studiert worden. Pincussen zeigte im Tierversuch, daß Bestrahlung durch die natürliche Höhensonne schon in 1550 m Höhe zu gesteigertem Eiweißzerfall führt. Wurden die Versuchstiere zugleich für Licht sensibilisiert, so traten qualitative Abweichungen ein, die den durch Luftverdünnung erst in größeren Höhen bewirkten (vgl. S. 344) analog sind.

Nach Injektion von Erythrosin nehmen bei gesteigerter Gesamtstickstoffausscheidung die Harnstoff-, Aminosäuren-, Kreatininfraktionen ab, die des Ammoniaks aber nimmt zu.

Dagegen verhalten sich nach Sensibilisierung mit Anthracenfarbstoffen Harnstoff und Ammoniak normal; bei solcher mit Methylenblau war keine gesteigerte Stickstoffausscheidung zu finden, nur die Aminosäurenfraktion war stark vermindert.

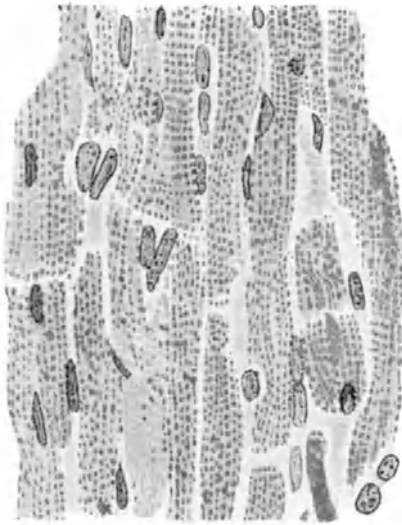


Abb. 11. Fettherz bei Luftverdünnung.

Auffallen kann dabei, daß nach Flickingers Feststellungen (S. 345) die Stickstoffverbindungen der Leber, allerdings ohne Lichtsensibilisierung (bei Bestrahlung mit Hochgebirgssonne) keine Abweichungen von der Norm zeigen.

Nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch beachtenswert ist, daß Jodkalium bei im Hochgebirge bestrahlten Tieren ebenso wirkte, wie Lichtsensibilisierung: es steigert den Eiweißzerfall und verändert ihn der Art nach. — Ohne einen Zusammenhang hiermit konstatieren zu wollen, sei darauf hingewiesen, daß die minimalen, neuerdings zur Kropfverhütung im Speisesalz gegebenen Jod-

mengen im Tieflande zwar unschädlich zu sein scheinen, im Hochgebirge jedoch in einzelnen Fällen zu Basedowartigen Erscheinungen führten. Pincussen möchte dies auf atomistisch abgespaltenes Jod zurückführen.

Auch der Nucleinstoffwechsel wird durch Bestrahlung verändert. Pincussen und Mitarbeiter (3) konnten nachweisen, daß die Nucleinverbindungen in bestrahlten Tieren oder Menschen viel weiter abgebaut werden als ohne Bestrahlung, und daß auch eingeführte Nucleinsäuren und ihre Spaltprodukte, wie Xanthin, Guanin, auch Harnsäure bis zu reichlicher Bildung von Oxalsäure zerfallen. Auch hier verstärkte Lichtsensibilisierung die Wirkung. So wurde ohne Belichtung 10% des eingeführten Xanthins in Oxalsäure verwandelt, bei Belichtung mit Sensibilisierung 73%.

Beim Menschen nahm dabei die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure ab, wohl durch Verwandlung eines Teiles in Oxalsäure. — Hieraus ergeben sich Beziehungen der Strahlenbehandlung zur urathischen Diathese.

**7a. Der Kohlenhydratstoffwechsel.** Auf den Kohlenhydratstoffwechsel muß das Höhenklima gleichfalls Einfluß haben. Dafür sprechen die allerdings spärlichen Erfahrungen, die darüber vorliegen. Welche am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligten Vorgänge dabei aber Änderungen erfahren, und wie die gefundenen Abweichungen gegenüber dem Tieflande zu deuten sind, ist noch nicht untersucht.

Zuerst hatte Aggazzotti angegeben, daß die Toleranz gegen Kohlenhydrate im Höhenklima gesteigert sei. In 2900 m Höhe fand er nach Zuckerezufuhr keine Glykosurie, während sie im Tieflande eintrat. Das Gleiche gibt neuerdings Morpurgo an. Bei ihm riefen 150 g Zucker in Turin Glykosurie hervor, 200 g dagegen auf dem Col d'Olen (2900 m) keine. — Auch die Blutzuckerkurve nach Zufuhr größerer Zuckermengen verläuft im Hochgebirge anders als im Tieflande: sie steigt häufig schneller und zu größerer Höhe an, um schneller wieder abzusinken.

**8. Der Mineralstoffwechsel.** Erfahrungen darüber, daß auch der Mineralstoffwechsel Änderungen im Höhenklima erfährt, liegen erst aus den letzten Jahren vor. Sie sind sowohl am Menschen wie an Tieren gewonnen. Dabei sind bis jetzt im Gegensatz zu fast allen bisher besprochenen Wirkungen etwaige durch Luftverdünnung hervorgerufene Beeinflussungen nicht genauer untersucht worden, wohl aber solche durch Bestrahlung.

Auch hierüber liegen Versuche von Pincussen (2) vor. An den in Davos bestrahlten Kaninchen fand er eine Steigerung der Kaliumausscheidung mit dem Harn. Dabei war im Blute die Kalimenge im Verhältnis zu der des Calciums herabgesetzt. — Wie A. Hess und Unger fanden, und Sonne, Schultzer, Gates und Grant bestätigten, nehmen bei Bestrahlung die absoluten Mengen an (anorganischem) Ca und Phosphor im Blute zu. Wirksam sind dabei die ultravioletten Strahlen.

Die Steigerungen von Calcium und Phosphor sind nun nicht nur an gesunden Tieren gefunden worden, sondern auch an durch vitaminarme Nahrung rachitisch gemachten, bei denen die abnorm verminderten Werte für Blutkalk und Blutphosphor zur Norm gehoben wurden<sup>1)</sup>.

Die Heilung der Rachitis durch ultraviolette Strahlen steht wohl mit dieser Wirkung in Verbindung. Allerdings dürfte sie keine direkte sein, vielmehr durch irgendeinen zugleich die Verknöcherungszone der Knochen treffenden Reiz herbeigeführt werden. — Ishido fand, daß bei durch vitaminarme Ernährung rachitisch gemachten Tieren das Fettmark durch rotes Mark ersetzt wurde.

Die Ergebnisse zeigen jedenfalls, daß zwischen Strahlenwirkung und einer durch Avitaminose erzeugten Krankheit Beziehungen bestehen, sei es nun, daß die Lichtenergie die Energie der in Frage kommenden Vitamine zu ersetzen vermag, oder durch sie ein vitaminartiger Körper erzeugt wird. — Beziehungen zur Strahlenzufuhr scheinen auch für den Skorbut vorhanden zu sein, nur daß diese hier die Krankheit auslöst (Trauner, zitiert nach Hausmann).

Wie Kneschke angibt, bleiben rachitisch gemachte schwarze Ratten trotz Bestrahlung krank. Auch sollen Neger anfälliger für Rachitis sein. — Durch den Lichtschutz, den

<sup>1)</sup> Nach Kneschke soll durch Bestrahlung der Calciumgehalt des Blutes normal gestaltet werden: Bei abnormer Verminderung wird er gesteigert, während übernormale Werte zur Norm herabgesetzt werden.

das schwarze Hautpigment abgibt, würde die erwünschte heilende Lichtwirkung schwer zustande kommen.

Dagegen sind es nicht so die ultravioletten wie die kurzwelligen sichtbaren Strahlen, die zur Heilung chronischer tuberkulöser Knochenerkrankungen führen.

**9. Weitere Wirkungen der Bestrahlung.** Ich möchte hier zugleich einige weitere Wirkungen der Bestrahlung mit „Höhensonne“ anschließen. Die meisten Untersuchungen darüber sind mit „künstlicher“ Höhensonne, einige im Hochgebirge ausgeführt. Von Rohden und Baumann hatten (wie schon erwähnt S. 327) festgestellt, daß durch Bestrahlung die Resistenz der Erythrocyten gesteigert wird; aber auch die Hämolyse in der Milz soll vermehrt sein. Gesteigerte Hämolyse als Wirkung ultravioletten Lichtes hatte früher schon Hasselbalch gefunden zugleich mit einer Zersetzung des Hämoglobins. In Versuchen von Hausmann und Loewy zeigte sich nun, daß schon das gewöhnliche Sonnenlicht in Davos genügt, um in dünnen Blutzellaufschwemmungen (Blut wie 1 : 500—1000 verdünnt) zunächst Hämatinbildung, dann Hämolyse hervorzurufen (die Gesamtintensität der Sonnenstrahlung war dabei 132,6 gcal. bis 241,6 gcal.), ja, daß dort das diffuse Himmelslicht dazu ausreicht. Diese Wirkung setzt die Absorption von Lichtstrahlen durch die Blutzellen und das Hämoglobin voraus. Diese Absorption ist für ultraviolette Strahlen direkt an der Haut des lebenden Menschen von v. Schubert nachgewiesen worden, und zwar eine Absorption durch das die Haut passierende Capillarblut. Es wird also durch die Hautcapillaren strahlende Energie mitgenommen, die in andere Energie umgewandelt im Innern des Körpers wirksam werden kann. —

Eine weitere Wirkung der Bestrahlung bezieht sich auf die Blutneubildungsvorgänge. Beim Gesunden werden sie nicht sicher angeregt, aber vielfach ist festgestellt worden, daß der Wiederersatz von Blut bei anämisch gemachten Tieren durch Bestrahlung beschleunigt wird. Das fand Kestner (4) bei Hunden unter Bestrahlung mit Bogenlampenlicht. Hobert konnte dann feststellen, daß durch Blutentziehung anämisch gemachte Mäuse ihr Blut im Dunkeln in 18—22 Tagen in ungenügender Weise ersetzen, im Hellen in 13 bis 14 Tagen, bei ultravioletter Strahlung in 10—11 Tagen. Im letzten Falle fanden sich die meisten fernhaltigen Blutzellen. — Bemerkenswert war in Hoberts Versuchen, daß die Bestrahlung dosiert werden mußte, um günstige Ergebnisse zu erzielen. Es erwies sich nötig, zwischen den einzelnen Bestrahlungen Pausen von 4—5 Tagen einzuschieben, anderenfalls die Anämie zunahm<sup>1)</sup>.

Die Einwirkung kurzwelliger Strahlung auf die Haut äußert sich aber noch durch weitere eingreifende Veränderungen im physiologischen Geschehen. Besonders studiert sind die im Blute enthaltenen Fermente und die am Stoffwechsel beteiligten. Über letztere ist das Nötige bereits beim Abschnitt „Eiweißstoffwechsel“ gesagt.

Die Blutfermente verhielten sich bei Bestrahlung der Versuchsindividuen verschieden. Die fettspaltenden Fermente des Blutes wurden durch Bestrahlung weniger wirksam, auch die Wirkung der Blutkatalase wurde stark verringert. Für letztere hatte früher Viale (2) in 2900 m Höhe (Col d'Olen) eine Wirkungs-

<sup>1)</sup> Daß das Höhenklima die Blutregeneration bei durch Aderlaß oder durch Blutgifte anämisch gemachten Tieren befördert, erweisen ältere Versuche von Laquer (4) und von Weber.

steigerung gefunden. Dagegen wurden die eiweißspaltenden Blutfermente in ihrer Wirksamkeit gesteigert, und, wo das Blutserum ursprünglich Eiweiße oder Peptone nicht spaltete, trat nach Bestrahlung eine Spaltung ein. Alle diese Beobachtungen rühren von Pincussen (3) und seinen Schülern her.

Bei Bestrahlungen ändert sich auch, wie Rothmann angibt, der Tyrosingehalt des Blutes, und zwar wahrscheinlich im Zusammenhang mit der vor sich gehenden Pigmentierung bzw. Melaninbildung. Zuerst erfolgt eine Senkung um 50—90%, dann, wenn die Hautentzündung zur Pigmentbildung geführt hat, beginnt eine Wiederrücknahme des Bluttirosins. Die primäre Abnahme erklärt Rothmann durch Verschleppung des Bluttirosins in die Basalzellen der Haut. Die darauf folgende Wiederrücknahme dadurch, daß umgekehrt aus den durch die Entzündung proteolytisch zerfallenden Basalzellen abgespaltenes Tyrosin in die Blutbahn gelangt.

Auch der Kalium- und Calciumgehalt der Haut zeigen sich durch Bestrahlung beeinflusst: Der Kaligehalt der Haut ist gesteigert, der Calciumgehalt erniedrigt (Rothmann). Die Beziehungen, die zu den bereits besprochenen Änderungen der gleichen Elemente im Blute bestehen, müssen noch näher erforscht werden.

Endlich werden auch die immunbiologischen Vorgänge durch Bestrahlung mit kurzweiligem Licht — ob auch durch Luftverdünnung, ist noch unentschieden — verändert. So werden nach Königsfeld die Hämolyse-, Agglutinin-, ferner die Präzipitinbildung begünstigt, die Komplementbildung aber nicht beeinflusst. Die Wirkung auf Präzipitine und Agglutinine ist also die gleiche wie nach Proteinkörperinjektion.

Wie Sonne fand, überleben weiße Meerschweinchen die Injektion einer sonst tödlichen Dosis von Diphterietoxin, wenn sie im Anschluß an diese eine Stunde bestrahlt werden. Hier kann allerdings die durch die Bestrahlung erzeugte Temperatursteigerung des Körpers das wirksame Moment abgeben. Die analoge Wirkung von Körpertemperatursteigerungen ist bereits in älteren Versuchen erwiesen worden (Loewy und Richter).

**10. Zustandekommen der Bestrahlungswirkungen.** Es fragt sich: Wie kommen diese Wirkungen zustande? Alle durch Bestrahlung hervorgerufenen Beeinflussungen innerer Vorgänge gehen von der Haut aus. Die weitere Frage lautet also: Auf welche Weise und auf welchem Wege Hautbestrahlung innere Vorgänge verändern kann.

Für eine Reihe von Wirkungen wird man eine reflektorische Entstehung auch heute noch annehmen können. So die Wirkungen auf den Atmungstypus, auf Puls, auf Blutdruck, als auf vom cerebros spinalen Nervensystem beherrschte Funktionen. Man kann hierbei den Weg der Übertragung von der Aufnahme bis zu den Erfolgsorganen verfolgen.

Aber gerade für diejenigen Funktionen, die vorstehend behandelt wurden, genügt diese Erklärung nicht. Hier können für die Übertragung zunächst die durch das Licht veranlaßten Veränderungen des Hautcapillarblutes in Betracht kommen, das Strahlungsenergie aufgenommen hat. — Weiter sprechen Versuche von Rothmann dafür, daß von der durch Licht entzündenden Haut aus der Tonus und die Erregbarkeit der sympathischen Nerven herabgesetzt werden. Er fand nämlich nach intensiver, zu Entzündung führender Bestrahlung eine längere Zeit bestehende Herabsetzung des Blutdruckes, eine Abnahme des Blutzuckergehaltes, gesteigerte Zuckertoleranz und verminderte Erregbarkeit durch Adrenalin. Hierher würde auch die von ihm

gefundene Heraufsetzung des Blutkalkes gehören, die nach Eintritt starker Pigmentierung wochenlang soll bestehen bleiben können.

Am meisten Anhänger gewinnt heute die Anschauung, daß jedenfalls ein Teil der Bestrahlungswirkungen auf chemischem Wege durch Stoffe hervorgerufen wird, die durch die Strahlenwirkung in der Haut gebildet werden. Es können Zerfallprodukte der geschädigten und zugrunde gehenden Zellen sein oder Produkte der in lebhafter Vermehrung begriffenen Basalzellen der Haut.

Ebenso wie bei Hautverbrennungen treten sie auch in entzündeter Haut auf und gehen in den Kreislauf über. Sie haben fermentativen Charakter und so erklären sich wohl die fieberhaften Temperatursteigerungen nach übermäßigen Bestrahlungen. Vielleicht haben die schon (S. 349) genannten blutfremden Fermente, auch ohne daß es zu Hautschädigungen kommt, nur zu Pigmentationen, die gleiche Entstehung.

Auf dem Wege chemischer Wirkung muß man wohl auch die Tatsache erklären, daß Bestrahlung eines Teiles der Körperoberfläche zu Wirkungen an nichtbestrahlten Stellen führt, daß Bestrahlung gesunder Teile Heilung erkrankter herbeiführt.

**11. Beeinflussung des vegetativen Systems.** In letzter Zeit mehren sich Beobachtungen, die dafür sprechen, daß an den Wirkungen des Höhenklimas auch Vorgänge am ineretorischen Drüsenapparat bezüglich am vegetativen System beteiligt sind.

Erwähnt wurde schon die Anschauung von Mansfeld, wonach die Höhenklimawirkungen durch Beeinflussung der Thyreoidea wirksam werden, erwähnt auch der Befund der Asherschen Schule (Nakao), daß die Beschleunigung des Wiederersatzes durch Aderlaß entzogenen Blutes, die durch Injektion des Blutserums von in Luftverdünnung gehaltenen Tieren mittels der S. 327 erwähnten Hämopoietine zustande kommt, nach Exstirpation der Schilddrüse und mehr noch nach gleichzeitiger Fortnahme der Thymus vermißt wird.

Daß, wie Asher und Schüler fanden, die Widerstandskraft gegenüber Luftverdünnung in Verbindung steht mit ineretorischen Drüsen, erklärt sich durch deren Einfluß auf den Gesamtstoffwechsel. Daher vermehrte Widerstandskraft nach Thyreoidektomie, nach der der Gesamtumsatz herabgesetzt ist, und verminderte nach folgender Milzexstirpation (Danoff, Hauri).

Die Befunde Rothmanns über die Änderungen des Blutdruckes und Blutzuckers durch Bestrahlung deuten auf den vom Sympathicus regulierten Adrenalaparat. Rothmann gibt dementsprechend an, daß bei Bestrahlung eine Verminderung des Adrenalingehaltes im Nebennierenvenenplasma vorhanden sei, und daß nach Untersuchungen von Pfeiffer und Adler auch morphologisch eine gestörte Adrenalinsekretion nachzuweisen sei. — Mittels der Laewen-Trendelenburgschen Durchströmungsmethode haben neuerdings Azuma und Feldmann festgestellt, daß die vasoconstrictorischen Substanzen des Blutes unter Sonnenbestrahlung abnehmen. — Natürliche Pigmentierung verhindert diese Strahlenwirkung.

Das Serum unter Luftverdünnung gehaltener Tiere hatte bei Azuma und Feldmann keine deutlich andere Wirkung als das normaler.

**12. Beeinflussung des Nervensystems.** Über die Beeinflussung des Nervensystems in sehr großen Höhen liegen verschiedene Beobachtungen aus

älterem Zeit vor. Abgesehen soll hier von psychischen Veränderungen werden, die sich dort häufig einstellen (Mosso) und nur auf Änderungen hingewiesen werden, die bestimmte, von bekannten Zentren aus regulierte Vorgänge betreffen.

Man nimmt im allgemeinen an, daß die Höhenwirkung auf das Zentralnervensystem in mittleren Höhen eine erregende, in übermäßigen eine lähmende sei, in dem Sinne, daß die Erregbarkeit der Zentren zunächst zunähme, bei höherem Emporsteigen abnorm sinke.

Was die Erregbarkeitssteigerung betrifft, die man daraus ableitete, daß besondere erregende Faktoren für die, wie man fand, gesteigerte nervöse Tätigkeit nicht bekannt waren, so muß sie nach den neueren Untersuchungen von Loewy (4), entsprechend den Ausführungen (S. 335) zweifelhaft erscheinen. Was als gesteigerte Erregbarkeit aufgefaßt wird, erwies sich für die Atmung und für den Blutdruck als Wirkung einer mangelhaft werdenden Sauerstoffzufuhr, also eines neuen Reizes.

Dagegen war eine Lähmung nervöser Zentren in übergroßen Höhen anzunehmen. Galeotti konnte auf der zweiten Monte Rosa-Spitze (4560 m) einen

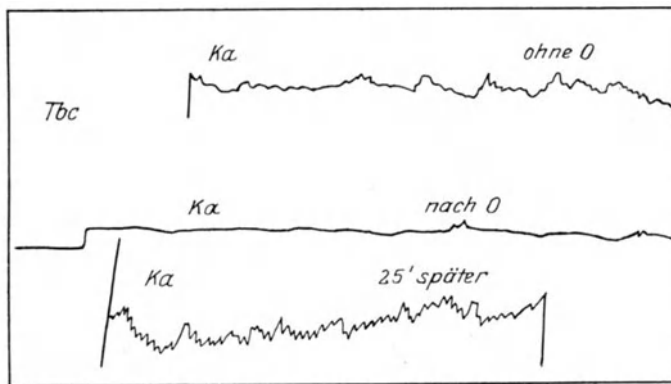


Abb. 12. Verhalten des Fingertremors im Hochgebirge.

gegen das Tiefland verlängerten willkürlichen Atemhalt feststellen, der nur durch ein herabgesetztes Ansprechen des Zentrums gegenüber dem vereinigten Reiz von Kohlensäureanhäufung und Sauerstoffmangel erklärt werden kann. Aber zugleich war eine geringere Erregbarkeit des Schluckzentrums vorhanden. Denn trotz längeren Atemhaltes gelang es den beiden Versuchspersonen, in der Hochregion nur 9 mal zwischen zwei Atemzügen zu schlucken, im Tiefland 15- bezüglich 17 mal.

Daß jedoch schon in mittleren Höhen Abweichungen am Zentralnervensystem vorhanden sind, konnte Stern zeigen. Er fand nämlich (1), daß schon in Davos bei vielen aus dem Tieflande kommenden Personen in den ersten Tagen ihres Aufenthaltes ein Fingertremor auftrat, der durch Sauerstoffatmung beseitigt wurde. Abb. 12 gibt eine der von ihm aufgenommenen Kurven wieder.

Der Tremor war bei älteren Personen stärker als bei jüngeren, ebenso bei anämischen besonders ausgeprägt. Tuberkulöse verhielten sich in gleicher Weise. Bei einem jungen Einheimischen, bei dem Tremor bestand, war er durch Sauerstoffatmung nicht zu beseitigen.

In späteren Versuchen konnte Stern an 8 unter 9 Tiefländern das Vorhandensein eines Tremors und sein Rückgängigwerden durch Sauerstoffatmung bei 7 bestätigen (2). Zugleich fand er, daß die psychische Reaktionszeit auf akustische Reize bei Ankömmlingen in Davos verlängert war. Sauerstoffatmung verkürzte sie. — Endlich prüfte er den Muskeltonus, den er an der Muskelhärte maß. Er fand ihn gesteigert und auf Sauerstoffatmung nahm die Muskelhärte weiter zu. 1000 m oberhalb Davos war die Reaktionszeit gegenüber Davos bei der Mehrzahl der Untersuchten noch weiter verlängert, die Muskelhärte war weiter gesteigert.

Bei Tuberkulösen wurde die Reaktionszeit auf akustische Reize — im Gegensatz zu den Gesunden — vielfach durch Sauerstoffzufuhr verlängert, die Muskelhärte dadurch vermindert.

Die Steigerung des Muskeltonus bringt Stern in Beziehung mit den noch zu besprechenden mechanischen Wirkungen des Höhenklimas. Mit zunehmender Höhe, also abnehmendem Luftdruck, nimmt die Kraft, die die Knochen in den Gelenken zusammenhält, ab. Um die Glieder in ihrer Lage zu halten, um den verminderten Luftdruck auszugleichen, soll, wie Jacoby (1) kürzlich ausführte, der Muskeltonus entsprechend wachsen. Ob diese Erklärung zutrifft, ist fraglich. Stern selbst macht sich den Einwand, daß es dann unerklärt sei, wie Sauerstoffzufuhr überhaupt eine Wirkung ausüben könne.

**13. Pharmakologisches.** Auch auf einem Gebiete, das zunächst den Höhenklimafaktoren nicht zugänglich scheint, dem der Pharmakologie, haben sich Beziehungen ergeben, bestehend in Abänderungen der im Tieflande gefundenen Arzneimittelwirkungen im Hochgebirge.

Die erste eingehendere Untersuchung darüber betrifft die Wirkungen des Alkohols im Höhenklima. — Seit etwa 1½ Jahrhunderten ist bekannt, daß Alkohol in gleichen Dosen im Höhenklima weniger berauschend wirkt als im Tieflande (Literatur bei Biehler). Mosso und Galeotti hatten dann festgestellt, daß durch gleiche Dosen Alkohol die Körpertemperatur und die Atmung auf der Monte Rosa-Spitze nicht verändert wurden, wohl aber in Turin. Die Auffassung über diese verschiedene Wirkung war nicht einheitlich: teils wurde eine in der Höhe vermehrte Abdunstung von Alkohol durch die Lungen herangezogen, teils eine verminderte Erregbarkeit der Hirnrinde. Eine genauere Untersuchung der bestehenden Verhältnisse nahm Biehler vor. Ausgehend von der Erwägung, daß für die Alkoholwirkung auf die Körperzellen die Alkoholkonzentration im Blute maßgebend sei, bestimmte er diese in Reihenversuchen 4—7 Stunden lang vergleichend im Tieflande, in 1550 m und in 2450 m Höhe an Kaninchen, denen 0,9—3,0 cem Alkohol pro Kilogramm in den Magen gebracht wurden. Biehler fand, daß mit zunehmender Höhe die Alkoholkonzentration im Blute langsamer anstieg und eine geringere Höhe erreichte, und daß das Verschwinden des Alkohols aus dem Blute schneller erfolgte. Einen Überblick darüber gibt Abb. 13.

Biehler kommt aus Bestimmungen der Alkoholabgabe durch die Lungen zu dem Schlusse, daß die gefundenen Unterschiede der Alkoholkonzentration im Blute sich durch seine verschieden umfangliche Ausscheidung durch die Lungen erklären. — Biehlers Befunde können jedenfalls eine Erklärung für die schwächere Alkoholwirkung in der Höhe geben.



Weiterhin hat Hesse das Verhalten zweier Inhalationsnarkotica des Bromoforns und des Bromäthyls vergleichend im Tief- und im Hochlande untersucht, indem er mit der Möglichkeit rechnete, daß in letzterem die Aufnahme und die Ausscheidungsbedingungen verändert sein könnten. Auch er fand Unterschiede derart, daß nicht nur die prozentische Narkoticummenge in der Einatemungsluft im Hochgebirge höher gewählt werden mußte als im Tieflande — das ist erforderlich, um die gleiche Narkoticumkonzentration in der Atemluft zu erzielen —, sondern daß auch der Gehalt an ihnen im Blute höher liegen mußte, um Narkose zustandezubringen. Zu einer Narkose genügten in Breslau von Bromäthyl auf den Liter Einatemungsluft ca. 1,4/1000 Mol., auf Muottas Muraigl (2450 m) waren nötig 4,8/1000 Mol. — In 1½ Minuten wirkten in Breslau 3,52/1000 Mol. narkotisierend, auf Muottas Muraigl waren dazu 36,8/1000 Mol. erforderlich. — Im Blute fand sich als geringste zur Narkose führende Menge 0,04 g Bromäthyl in 100 Blut, in Davos 0,064 g, noch mehr auf Muottas Muraigl.

Wie Höhengenaufenthalt wirkte die Atmung sauerstoffarmer Luft (entsprechend etwa 2600 m Höhe) auf den Eintritt der Narkose erschwerend. Danach ist wohl Sauerstoffmangel an der Wirkung beteiligt, nach Hesse dadurch, daß er zu einer gesteigerten Erregbarkeit des Zentralnervensystems führt. — Die Wiederausatmung der Narkotica war in der Höhe schneller als im Tieflande, die Dauer der Narkose abgekürzt.

Wie Gigon fand, steigern Bromäthyl, ebenso Alkohol, Chloroform, Äther, die Wasserstoffionkonzentration am reduzierten Blut gemessen, Alkohol auch den Kohlenstoffgehalt des Blutes. So setzten 10 ccm Alkohol per os gegeben  $p_H$  von 7,41 auf 6,88 bei einem Kaninchen hinab. Diese Acidose kann eine vermehrte Widerstandskraft gegen die Luftdruckerniedrigung zustande bringen; inwiefern sie die vorstehend geschilderten Wirkungen erklärt, wäre noch zu untersuchen.

Endlich berichtete Jaquets von Versuchen über die Wirkungsänderungen von Arsenpräparaten bei Luftverdünnung. Er fand, daß Atoxyl und Natriumkakodylat bei Kaninchen, die unter Luftverdünnung entsprechend 1800 m Höhe gebracht waren, giftiger wirken als im Tieflande. Die tödliche Dosis lag um 22–23% niedriger. Jaquet bezieht die verstärkte Giftigkeit darauf, daß schon in 1800 m Höhe die Reduktion beider Substanzen im Tierkörper in höherem Maße erfolgt als im Tieflande, wobei sich Arsenverbindungen bilden, deren As

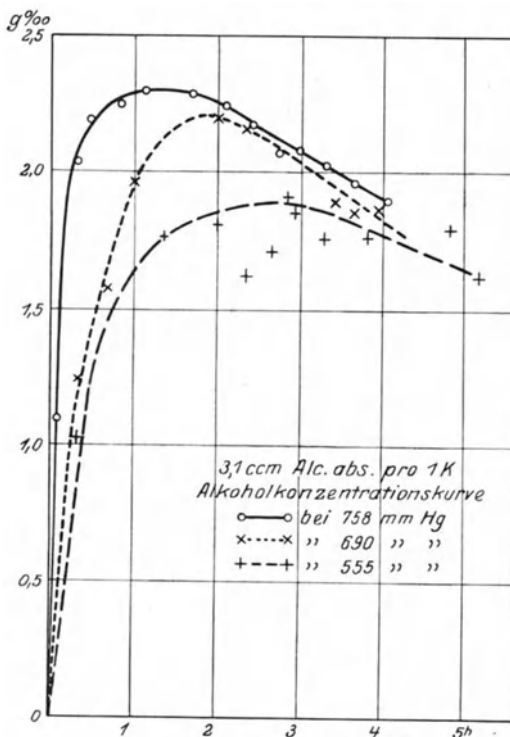


Abb. 13. Alkoholkonzentration im Blute in verschiedenen Höhen.

anstatt in der fünfwertigen As-Bindung des Ausgangsmaterials sich in dreiwertiger befindet. Diese Reduktionsprodukte sind erheblich giftiger.

**14. Mechanische Wirkungen des Höhenklimas.** Alle bisherigen Abschnitte beschäftigen sich mit den chemischen bezüglich physikalisch-chemischen Wirkungen des Höhenklimas. Nun ist schon früher behauptet worden, daß daneben noch mechanische Wirkungen von ihm ausgehen. Über diese Frage, mit der sich zuerst wohl Albrecht Haller und de Saussure wissenschaftlich beschäftigt haben, ist eine ziemlich umfängliche Literatur entstanden, die bei Zuntz, Loewy, Müller, Caspari zusammengestellt worden ist, und die auch von Loewy im Handbuch der Balneologie kurz behandelt wurde.

Die Wirkung wird bezogen einerseits auf die Blutverteilung, andererseits auf das Verhalten der Gelenke. In ersterer Hinsicht war der Gedankengang der Befürworter der mechanischen Wirkungen der, daß bei Herabsetzung des Luftdruckes in erster Linie die der Luft direkt ausgesetzten Gefäßabschnitte, also die Blutgefäße der Haut- und der Lungen, unter Luftverdünnung kommen. Wie in einem Schröpfkopf soll es deshalb zu Blutansammlungen in diesen Gefäßen kommen, zu Hyperämien der Haut und der Lungen, und diese sollen die nicht seltenen Blutaustritte aus der Haut und aus den ihr angrenzenden Schleimhäuten, sowie aus den Lungen erklären. Auf die Blutansammlung in den Lungen legte besonders Kronecker Gewicht: nicht nur eine Blutüberfüllung, sondern eine Stauung soll in ihnen zustande kommen, und Kronecker bringt damit das Entstehen der Bergkrankheit in Zusammenhang.

Gegen diese Anschauung war geltend gemacht worden, daß doch der Gesamtkörper der Luftverdünnung ausgesetzt sei, diese also am gesamten Kreislaufapparat sich geltend mache und darum Änderungen der Blutverteilung nicht möglich seien. Auch wurde darauf hingewiesen, daß Blutgefäßerweiterungen an der Haut, den freiliegenden Schleimhäuten oder Blutungen aus ihnen und den Lungen bisher nie beobachtet worden seien bei Verdünnungen in der pneumatischen Kammer, die weitergehend waren und schneller erfolgten als im Hochgebirge.

Zugegeben wird dagegen allgemein die Beeinflussung von Gasen in geschlossenen Körperhöhlen, insbesondere die der Darmgase, die eine Ausdehnung erfahren müssen, welche ihrerseits auf den Stand des Zwerchfells, den intrapleurale Druck und damit auf die Blutbewegung in den Lungen zurückwirkt.

In jüngster Zeit hat Jacobj (2) die mechanischen Wirkungen verminderten Luftdruckes genauer festzustellen gesucht anhand von Modellversuchen. In diesen findet er, daß Luftdruckänderungen, die auf alle äußeren Flächen eines Systems gleichmäßig wirken, doch nicht auf alle inneren Teile sich gleichmäßig auswirken, wenn innere elastische Kräfte ihnen entgegenwirken. In Betracht kommt hierbei eine verschiedene Elastizität der Gewebe oder der Widerstand der in den Körperflüssigkeiten gelösten Gase, die entsprechend der Luftdruckänderung ihr Volumen ändern. Dem analog sollen die verschiedenen inneren Körperteile unter verschiedene Druckverhältnisse geraten können, und dadurch soll es zu Verschiebungen beweglicher Massen, also des Blutes, kommen können, das von Stellen höheren Druckes zu solchen niedrigeren strömt. Dadurch würde es dann zu Blutansammlungen in erster Linie in die Haut, in die benachbarten Schleimhäute und in die Lungen kommen. Folge davon soll gesteigerte Arbeit des rechten Ventrikels und dessen Hypertrophie sein. Über letzteres wurde schon im

Abschnitt Herz (S. 333) gesprochen; allerdings war die für die Vorgänge am Herzen gegebene Deutung eine andere. Jacobj sucht auch durch quantitative Überlegungen den Umfang der Blutverschiebungen zu ermitteln.

Der gesteigerte Blutgehalt der Lungen unter Luftverdünnung ist dann im Tierversuch wiederholt festgestellt worden, auch, wie früher schon (S. 333) erwähnt, die Hypertrophie des rechten Herzens.

Dabei wurde von Bayeux angegeben, daß neben der Blutüberfüllung auch Veränderungen des Lungengewebes, und zwar als deren Ursache, auftreten, daß es nämlich zu einer Hypertrophie der Zellen der Alveolarepithelien, zu einer Verbreiterung der Alveolarsepta kommt, die in Verlegung der perialveolaren Capillaren und Hyperämie in den nichtbefallenen Teilen führt, während die befallenen Teile ischämisch sind. Für Tiere, die in sauerstoffarmer Luft gehalten werden (Mäuse in 10proz. Sauerstoff), geben Babák und Vacek gleichfalls eine Blutüberfüllung der Lungencapillaren, eine Neubildung von solchen und Veränderungen des Lungengewebes an. In den ersten Tagen sind die Alveolen durch die vorspringenden Capillaren verkleinert, später erweitern sie sich unter einer Gesamtzunahme der Lungen.

An einem großen Tiermaterial haben kürzlich Loewy und Schroetter (2) die Frage wieder aufgenommen. Sie bestätigen die Hyperämie der Lungen bei unter Luftverdünnung gehaltenen Tieren (Meerschweinchen, Mäuse, Kaninchen), nicht so die Lungenwandveränderungen. Dabei war die Hyperämie in der ersten Zeit der Luftverdünnung stärker ausgesprochen als später und konnte allmählich verschwinden. — Die Frage ist jedoch, ob sie ausschließlich mechanisch bedingt ist. Dagegen spricht nun, daß nach den vorstehend erwähnten Versuchen von Babák und seinem Schüler Vacek das gleiche Verhalten besteht für Tiere, die nicht unter Luftverdünnung, sondern in sauerstoffarmer Luft lebten. Loewy und Schroetter fanden nun gleichfalls eine Hyperämie bei sauerstoffarm gehaltenen Tieren, wenn diese auch deutlich geringer war als die in verdünnter Luft entstandene. Hier kann natürlich keine mechanische Erklärung Platz greifen.

Es besteht aber die Möglichkeit, daß, wenigstens beim Aufenthalt unter stärkerer Verdünnung ( $\frac{1}{2}$  Atm. und weniger) oder in sehr sauerstoffarmer Luft, die Lungenhyperämie sich einheitlich erklären läßt. Es könnte sich nämlich — und damit kommt man den Anschauungen Kroneckers wieder näher — doch um eine Stauungshyperämie handeln, hervorgegangen aus einer Schwächung der Herzaktion. Diese wird nahegelegt durch die S. 345 besprochenen Rosinschen Ergebnisse, d. h. anatomisch — also indirekt — durch die entstehenden Verfettungen des Herzens; weiter aber funktionell durch die auch schon S. 332 genannten Befunde von Takeuchi an der Katze, und von Loewy und Mayer am Menschen, die die geringere Arbeitsfähigkeit des unter Sauerstoffmangel leidenden Herzens direkt dartun. Wegen der Einzelheiten sei auf die später erscheinende Arbeit von Loewy und Schroetter verwiesen. —

Die zweite wesentliche mechanische Wirkung soll sich darin äußern, daß, wenn die Luftdruckerniedrigung einen bestimmten Grad erreicht, die distalen Gelenkteile nicht mehr genügend an die proximalen angepreßt werden. Es kommt zu einer Dehnung der Gelenkbänder, die reflektorisch einen gesteigerten Muskeltonus, wie schon auf S. 352 besprochen, auslöst. Auf diesen bezieht Jacobj die in großen Höhen bekannte schnellere Ermüdbarkeit, die sonst durch den Sauerstoffmangel der tätigen Muskeln erklärt wird.

Es ergibt sich also, daß für die bisher aus rein mechanischen Ursachen erklärten Änderungen in der Blutfüllung der Lungen chemische Momente (Sauerstoffmangel) mit in Betracht zu ziehen sind. Jedoch wird eine volle Klärung sowohl hierfür wie für den Zustand der Gelenke erst durch weitere Untersuchungen zu erwarten sein.

**15. Anthropologisches.** Bisher wurde im allgemeinen die Wirkung der Klimaänderung beim Übergang ins Höhenklima in Betracht gezogen und nur vereinzelt auf das Verhalten der im Höhenklima Einheimischen Rücksicht genommen. Hier soll zusammenfassend mitgeteilt werden, was über die anatomischen und physiologischen Verhältnisse bei letzteren bekannt ist.

Zuerst wohl wurde über die mexikanischen Hochlandbewohner von Jourdanet berichtet. Ihre Atmung soll langsamer sein als die der Tiefländer und dabei tiefer. Die geringe Atemfrequenz wurde bei Bergführern, Soldaten der Alpentruppen auch von Mosso festgestellt. Dieser Atemtypus ist für die Sauerstoffversorgung zweckmäßiger als eine schnellere und flachere Atmung. — Das Atemvolumen pro Minute fand sich gesteigert, d. h. daß die Atemmuskeln angestrongter arbeiten müssen. Damit steht im Zusammenhang, daß der Thorax weiter bei Hochländern ist als bei Tiefländern (nach H. Weber soll der Thoraxumfang bei 3—12 monatigem Höhengaufenthalte um  $1-1\frac{1}{2}$  cm zunehmen können). Daß auf gleiche Rumpflänge ein größerer Thoraxumfang entfällt, ist neuerdings auch auf dem peruanischen Hochlande festgestellt worden [Barcroft und Mitarbeiter (3)]. — Die Vitalkapazität erweist sich gesteigert, die maximalen Atemvolumina, von Izquierdo mit Pechs manometrischer Maske ermittelt, waren bei Mexikanern (2240 m Höhe) höher als bei Tiefländern.

Bei peruanischen Höhenbewohnern wurde durch Barcroft und Genossen mittels Röntgendurchstrahlung gefunden, daß der Rippenwirbelwinkel sich anders verhielt als bei Tiefländern: er war größer, die Rippen verliefen weniger geneigt, so daß die Thoraxform der emphysematösen sich näherte. — Die bisher wenig untersuchte Blutzellenzahl fand sich erhöht.

Alle diese Beobachtungen wurden in Höhen über 2200 m gewonnen. Neueste Versuche ergaben nun aber, daß schon in mittlerer Höhe, wie Davos, deutliche Abweichungen anatomisch-physiologischer Art nach verschiedenen Richtungen vorhanden sind.

Diese Untersuchungen, die von Frau Rengger an 30 Davoser Einheimischen — Männern jeden Berufes im Alter von 20—45 Jahren — und von Lippmann ausgeführt wurden, können die Grundlage zu einer Anthropologie der Höhenbewohner abgeben. Die Ergebnisse sind folgende: Wie Rengger fand, sind schon in 1550 m Höhe Brustumfang, Thorakalindex und die Vitalkapazität größer als bei Tiefländern. Der Brustumfang betrug im Gesamtmittel 93,5 cm gegen 86,4 cm bei Tiefländern. — Brustumfang: Sitzhöhe war 1,22 bei ersteren gegen 1,0 bei letzteren. Die Vitalkapazität war im Maximum 5,6; im Gesamtmittel lag sie ca. 11 höher bei den Davosern als bei den Tiefländern.

Auf 1 cm Körperlänge war die Vitalkapazität 2,6 bei den Höhenbewohnern gegen, 2,1 bei Tiefländern. Auffallend war die Differenz der Sitzhöhe zur Körperlänge: bei den Hochländern betrug erstere 44,6% der Körperlänge, bei letzteren 53%. Für gleiches Gewicht fand sich dabei eine größere Körperlänge bei den Hochländern, die demgemäß durch größere Länge der Beine zustande kommt. Es zeigen also die Körperproportionen Unterschiede.

Die Atemfrequenzen lagen im Mittel der verschiedenen Altersstufen zwischen 11,5 und 17,7, weichen also nicht weit von den Tieflandwerten ab; dagegen waren die Atemvolumina gesteigert; sie lagen zwischen 6,0 und 7,12 l pro Minute. Die alveolaren Kohlensäurespannungen wichen nur in einer Minderzahl der untersuchten Fälle von den im Tieflande gefundenen ab. Das Gesamtmittel war 37,8 mm.

Diese Untersuchungen stellen natürlich nur einen Beginn dar und müssen ausgebaut werden unter Berücksichtigung von Beruf, Lebensführung, Abstammung u. a.

Lippmann hat an 5 Davosern den Hämoglobingehalt, die Blutzellenzahl, das Verhältnis von Blutplasma zu Blutzellenmenge und die Gesamtblutmenge bestimmt. Er fand eine Steigerung aller dieser Werte gegenüber dem Tieflande. Im Mittel lagen, wie schon S. 326 mitgeteilt, die Zahlen für die Erythrocyten zwischen 5,8 und 7 Millionen, für das Hämoglobin bei 130 Sahli, für die Zellenmenge: 53—58% des Blutes, für die Gesamtblutmenge 5,3—6,1 l, d. h. 7,4—10% des Körpergewichtes. —

So zeigt sich, daß die Höhe von 1550 m schon vermag den Körper umzubilden, daß sie die anatomischen Verhältnisse modelt und das physiologische Geschehen umgestaltet in einer Art, daß die Gefahr eintretenden Sauerstoffmangels hinausgeschoben wird.

Auffallend ist eine Beobachtung, die Somervell gelegentlich der Mount-Everest-Expedition von 1924 gemacht hat. Bei den an ihr beteiligten Tiefländern fand sich in der Höhe des Standlagers in 16 500 engl. Fuß = ca. 4600 m Höhe beim Aufstiege ein Hämoglobingehalt von 116—142% an 8 Personen, der sich bei dreiwöchigem Aufenthalt zum Teil in noch größeren Höhen nicht änderte. Bei 2 Tibetanern jedoch, die auf dieser Höhe heimisch waren, fanden sich nur 82 und 92% Hämoglobin. Dabei waren sie weit leistungsfähiger als die Tiefländer. Ihre Anpassung an die Höhe muß also auf einem anderen Gebiete liegen.

**16. Anpassungserscheinungen an das Höhenklima.** Diese Erfahrungen an Eingeborenen geben den wesentlichsten Beweis dafür, daß beim dauernden Aufenthalt im Höhenklima Anpassungserscheinungen einsetzen, die im Sinne größerer Widerstandskraft gegen den verminderten Luftdruck sich äußern. Solche Anpassungsvorgänge treten aber auch bei Tiefländern ein beim Hochgebirgsaufenthalt. Sie erfolgen zum Teil schnell, zum Teil langsam und dienen teils gesteigerter Sauerstoffzufuhr in die Lungen durch Steigerung der Atmung, teils vermehrter Sauerstoffaufnahme ins Blut durch Zunahme von Blutzellen und Hämoglobin, teils verbessertem Sauerstoffübertritt zu den Körperzellen. Letzteres geschieht sowohl durch den höheren Sauerstoffgehalt des in die Capillaren eintretenden Blutes wie auch durch die einsetzende Blutacidose, die teleologisch betrachtet für die Verbesserung der Sauerstoffversorgung der Körperzellen nicht nur durch die Anregung der Atmung zweckmäßig ist, sondern nach den neueren physiologischen Erfahrungen auch dadurch, daß sie durch Steigerung der Sauerstoffspannung in den Capillaren den Übertritt des Sauerstoffes in die Körperzellen erleichtert. — Daher die Empfehlung, die Acidose hervorzurufen oder zu steigern durch Zuführung von Ammoniumchlorid (Haldane) oder von saurem Ammoniumphosphat (Porges und Adlersberg).

Nach Barcroft's Befunden auf der Höhe der Anden scheinen weitere Anpassungsvorgänge in sehr großen Höhen sich einzustellen, die einerseits in einer Steigerung der Sauerstoffdiffusion durch die Lungenwand bestehen, andererseits in einer geänderten Sauerstoffbindung am Hämoglobin derart, daß bei gleichem

Sauerstoffdruck eine größere Sauerstoffmenge von ihm aufgenommen werden kann als im Tieflande. — Eine Möglichkeit, die Sauerstoffzufuhr zu den Zellen zu steigern, scheint in der Natur nur mangelhaft verwirklicht zu sein, nämlich die Zunahme der Blutstromgeschwindigkeit, wie aus den Angaben S. 331 hervorgeht. Allerdings müßte die Beschleunigung eine sehr beträchtliche sein, um wirkungsvoll zu werden, wodurch dem Herzen eine dementsprechende Mehrarbeit auferlegt würde.

Die Art der Anpassung scheint übrigens mit der Dauer des Höhengaufenthaltes zu wechseln. Die anfangs mehr oder weniger gesteigerte Atemgröße bei Körperruhe nimmt allmählich ab. Bei berggewohnten Menschen ist die Atemgröße überhaupt weniger gesteigert als bei Ankömmlingen. Bei weiterem Höhengaufenthalte bessert sich trotz Einschränkung der Atmung das körperliche Befinden, wie auch berggewohnte trotz schwächerer Atmung beschwerdefrei sind.

Nach einer Beobachtung von Zuntz, Loewy, Müller, Caspari war die alveolare Sauerstoffspannung bei einem Bergführer auf der Monte Rosa-Spitze nicht höher als bei den übrigen Besuchern. Trotzdem war dieser ohne Beschwerden, während die übrigen schwer bergkrank waren. Hierzu mag vielleicht eine höhere Blutzellenzahl mitgewirkt haben, wahrscheinlicher aber ist, daß Verschiedenheiten des Blutkreislaufes, besonders des Capillarkreislaufes infolge verschiedener vasomotorischer Erregung, den maßgebenden Faktor darstellen.

Hygienisch wichtig ist eine wiederholt gemachte Beobachtung über die Anpassungsvorgänge bei Muskelarbeit. In den dem Sport (speziell dem Wintersport) dienenden Schweizer Höhenkurorten beteiligen sich an den sportlichen Veranstaltungen auch Tieflandmannschaften. Nehmen diese an den Wettkämpfen in den ersten 2—3 Tagen ihres Höhengaufenthaltes teil, so können sie keine Erfolge erringen, trotz besten Tieflandtrainings infolge stark einsetzender Dyspnöe; trainieren sie aber in der Höhe auch nur eine Woche, so können sie dieselben Leistungen wie im Tieflande vollbringen. Nach den Erfahrungen von Loewy und Knoll über die Wirkungen des Trainings im Hochgebirge ist an dieser Akklimatisation für Arbeit beteiligt der allmählich abnehmende Energieverbrauch und die damit parallel gehende Abnahme des Atemvolumens pro Minute. Bei Nichttrainierten lag das Atemvolumen für gleiche Arbeit um 150% höher als bei Besttrainierten. Die Notwendigkeit der Atemsteigerung ist also nach einem Höhenttraining viel geringer. Aber auch hier sind gewiß auch Kreislaufverschiedenheiten im Spiele, wofür die allmählich abnehmende Pulsfrequenz bei Leistung gleicher Arbeit ein äußerliches Merkmal darstellt.

Durch das vorstehend Mitgeteilte konnte im wesentlichen nur auf die in Betracht kommenden Gesichtspunkte hingewiesen werden. v. Schroetter (2) hat jüngstens eine sehr ausführliche Zusammenstellung aller einschlägigen Arbeiten gegeben, auf die hier verwiesen werden muß.

Auf einen Punkt soll zum Schluß noch kurz eingegangen werden. Er betrifft die Anschauungen, die Haldane von der Art der Anpassungsvorgänge an das Höhenklima hat. — Haldane nimmt im Anschluß an Bohr eine Sauerstoffsekretion in den Lungen an, die bei Bedarf, also bei mangelhaft werdender Sauerstoffversorgung der Gewebe eintritt. Dann bestehe kein Spannungsgleichgewicht mehr zwischen der Sauerstoffspannung in den Lungenalveolen und der im Arterienblute, vielmehr übertreffe die letztere in verschieden starkem Maße die erstere. Die Akklimatisation liegt darin, daß der dauernde Reiz des Sauerstoffmangels die Sauerstoffsekretion anregt. Nach eingetretener Akklimatisation wurde auf dem Pikes Peak der arterielle Sauerstoffdruck 50% höher gefunden als in den Lungenalveolen, und er soll nur wenig niedriger gewesen sein als in

Seehöhe. Diese Akklimatisation durch Gassekretion soll früher einsetzen und wirksamer sein als die Steigerung der Hämoglobinmenge. Bei für Muskelarbeit Trainierten soll die Sauerstoffsekretion mehr angeregt sein als bei Untrainierten. Daher haben erstere weniger Nutzen von Sauerstoffzufuhr als letztere. Die Anschauung, daß Akklimatisation eine gesteigerte Sauerstoffsekretion auslöst, führt zu der weiteren, daß Sauerstoffatmung bei den Akklimatisierten nur geringen Nutzen bringen kann, führt also zu einer geringen Einschätzung des Sauerstoffs als Vorbeugungs- und Heilmittel gegen Anoxyhämie.

Haldane steht heute mit dieser Auffassung vereinzelt da. Mit anderen als mit seiner Carminmethode konnten seine Befunde nicht bestätigt werden. —

Von der Konstitution des Einzelnen, d. h. in diesem Falle von einer mehr oder weniger zweckmäßigen Einstellung der Atmung, einer günstigen Beschaffenheit des Blutes, einer zureichenden Herzkraft und Blutzirkulation, insbesondere einer reichlichen Sauerstoffversorgung der Organe, aber auch von der jeweiligen „Reaktionsbereitschaft“, d. h. von dem rechtzeitigen Einsetzen der notwendigen Anpassungsvorgänge, werden die Grenzen abhängen, an denen Sauerstoffmangel der Gewebe eintritt, oder zu deutlichen Krankheitserscheinungen führt.

v. Schroetter (3) hat in den Verhandlungen der klimatologischen Tagung in Davos sehr eingehend diese Frage behandelt und auch die Hinaufschubung der Grenze durch die Akklimatisation erörtert.

Er nimmt als untere Grenze des Sauerstoffmangels 4500 m an. Dies wäre eine Höhe, bei der schwere, bereits das Sensorium trübende Zeichen von Sauerstoffmangel auftreten, wobei zu beachten ist, daß psychische Veränderungen bereits 1000—1500 m tiefer zur Beobachtung kommen können. 4500 m ist auch diejenige Höhenlage, bei der eine stärkere Beeinträchtigung der muskulären Leistungsfähigkeit vorhanden ist. Durch allmähliche Akklimatisation soll diese „relative“, d. h. noch überwindbare Anoxyhämie auf 6500 m hinaufgesetzt werden können, während die absolute Anoxyhämie, d. h. die ohne Sauerstoffzufuhr nicht mehr erträgliche, von 6500 auf 8500 m verschoben wird. Zu diesen Werten kommt v. Schroetter auf Grund der in den letzten Jahrzehnten unternommenen Hochgebirgsbesteigungen, besonders der Mount-Everest-Expedition, die die Wirkung allmählicher Anpassung an die Höhe besonders deutlich zeigt.

Unter den konstitutionellen Momenten spielt auch das Alter eine Rolle. Die Anpassungserscheinungen treten in ihm langsamer ein und können schon in mittleren Höhen unvollkommen bleiben, d. h. die Höhenklimawirkungen bleiben längere Zeit, bis zu Jahren, wenn auch abgeschwächt, bestehen. Das ist von Loewy bis jetzt für die Pulsfrequenz, für das Atemvolumen, für den Blutdruck festgestellt worden durch Vergleich des Höheneinflusses auf diese Funktionen in seinen jüngeren und älteren Jahren. Sauerstoffzufuhr vermag in solchen Fällen die Tieflandwerte nicht mehr herbeizuführen. — Man kann diese Befunde durch eine Sklerose der Präcapillaren in den betreffenden nervösen Zentren deuten, infolgedessen der Sauerstoffdurchtritt durch die Gefäßwände erschwert bleibt, einerseits als Wirkung der Wandverdickung, wie auch andererseits dadurch, daß die notwendige Regelung des Blutstromes in den Capillaren durch die Beschränkung ihrer Erweiterungsfähigkeit beeinträchtigt ist.

Zu rein praktischen Zwecken, d. h. zur Prüfung der Eignung zum Höhengedächtnis — als Flieger —, sind im amerikanischen Heere besondere Prüfungsmethoden ausgebildet worden. Sie bestehen darin, eine an Sauerstoff immer mehr verarmende Luft einatmen zu

lassen (durch Hin- und Heratmen aus einem großen Luftbehälter unter Absorption der Kohlensäure der Ausatemluft) und festzustellen, bei welchem Grade der Sauerstoffverarmung der Luft die Grenze der Atmungsmöglichkeit erreicht ist.

Die Grenze war gegeben durch psychische oder Herzinsuffizienz, d. h. durch Bewußtlosigkeit oder Herzschwäche.

Die individuellen Unterschiede waren stets beträchtlich, indem diese Grenze erreicht wurde bei den am ungünstigsten Gestellten bei 11,1% Sauerstoff in der Atemluft, bei den für das Höhenklima Geeignetsten bei 5,2%. Das Mittel betrug 7,42% für 2279 Fälle. Die zur Erreichung der Grenze erforderliche Zeit betrug im Mittel 24,6 Minuten, bei einem Maximum von 37 und einem Minimum von 15 Minuten.

Hinsichtlich der Reaktion auf den Sauerstoffmangel konnten zwei Typen geschieden werden. Bei dem einen Typus kam es zu Hirnlähmungserscheinungen vor einer Lähmung des Herzens, bei dem zweiten war es umgekehrt. — Während der Atmung kamen als Zeichen des Sauerstoffmangels zur Beobachtung zunächst Steigerung des Atemvolumens pro Minute unter Vertiefung der Atmung, dann Pulsbeschleunigung, Steigerung des systolischen Blutdruckes, geringere Steigerung und schließlich Sinken des diastolischen Druckes, also zur Zunahme der Pulsamplitude.

Neben der Anpassung gegen die Luftverdünnung besteht auch eine solche von seiten der Haut gegenüber den Höhenstrahlenwirkungen.

Als wesentlichster Anpassungserfolg ist die Pigmentbildung zu betrachten, die durch die Höhenstrahlung eingeleitet wird und am intensivsten, wie von Hausser und Vahle festgestellt wurde, durch Strahlen von den Wellenlängen 302—289  $\mu\mu$  zustande kommt. Besprochen wurden auch schon die bei der Pigmentbildung ablaufenden Vorgänge, auch die Tatsache, daß der Farbstoff sich nicht nur in den vorhandenen Basalzellen ablagert, sondern daß es zu reichlicher Neubildung von Basalzellen kommt, die gleichfalls Pigment aufnehmen. Das braune, den Melaninen zugerechnete Pigment, schützt nun die tieferen Hautschichten vor dem Eindringen der ultravioletten Strahlen und ihren hautschädigenden Wirkungen. Aber auch eine bei Bestrahlung auftretende Hyperämie hat eine schützende Wirkung, da, wie gleichfalls schon angeführt, das Capillarblut der Haut einen Teil der ultravioletten Strahlen absorbiert und so unschädlich macht. Die Hyperämie wirkt wohl auch dadurch, daß durch sie der Haut das zur Pigmentbildung notwendige Material, die Pigmentvorstufen zugeführt werden.

Das Hautpigment vermag nun aber neben den ultravioletten Strahlen auch längere, sichtbare zu absorbieren. Diese haben gegenüber den ersteren eine weit größere Wärmewirkung, durch ihre Absorption kommt es zu stärkerer Erwärmung der pigmentierten Hautschichten. Diese stellen, wie v. Schroetter es ausdrückt, einen Wärmeakkumulator dar. Die Folgen der stärkeren Hauterwärmung sind aber die, daß es zu stärkerer Wasserverdunstung durch insensible Perspiration kommt und daß auch die Schweißabsonderung früher einsetzt, als dies ohne Pigmentierung der Fall ist. Es tritt also dadurch eine zweckmäßige Verbesserung der Wärmeregulung ein, ein Schutz gegen die Überwärmung durch die Sonnenstrahlen, den diese selbst auslösen. Durch diese Hauterwärmung unterscheidet sich nun die natürliche von den künstlichen Höhen-sonnen. Diese können sie nicht hervorrufen, da sie sehr arm an langwelligen Strahlen sind; aber die Hauterwärmung ist hier eben auch nicht notwendig.

**17. Bergkrankheit.** Versagen die Regulierungseinrichtungen des Körpers gegenüber der Luftverdünnung, so entsteht ein vielgestaltiges Krankheitsbild, das als Bergkrankheit so häufig beschrieben worden ist, daß eine Wiedergabe an dieser Stelle unnötig erscheint. Hingewiesen sei nur auf den Unterschied in



ihren Erscheinungen einerseits bei völliger Körperruhe, wie z. B. in der pneumatischen Kammer, andererseits bei oder nach körperlichen Anstrengungen. Im ersteren Falle treten fast nur Großhirnsymptome auf: zunehmende Müdigkeit, Schlafsucht, Bewußtlosigkeit; selbst Atemnot braucht subjektiv nicht wahrgenommen zu werden. Im letzteren Falle melden sich vielfache Beschwerden. Dabei ist es auffallend, wie, individuell verschieden, die Symptome wechseln, und weiter auffallend, daß Krankheitszeichen wesentlich auf ein Körpersystem beschränkt sein können, z. B. auf den Magen-Darmapparat, wobei nur unstillbares Erbrechen aufzutreten braucht. Es besteht also nicht nur eine individuell verschiedene Disposition, sondern auch eine nach den Organen orientierte.

Hinsichtlich der Entstehung der Bergkrankheitsymptome steht die von Paul Bert begründete Lehre von dem Sauerstoffmangel der Gewebe als ursächlichem Momente heute noch unerschüttert, wenn auch andere Vorstellungen, als Paul Bert sie hatte, von verschiedenen Seiten zur Erklärung herangezogen worden sind.

Im Vordergrund steht dabei die Anschauung, daß die Erscheinungen der Bergkrankheit durch mechanische Wirkungen der Luftdruckerniedrigung hervorgerufen werden, indem diese zu Blutüberfüllung im kleinen Kreislaufe, zu Blutstauungen in ihnen führen. — Unter den neueren Forschern vertrat zunächst Krones diese Anschauung. Seine Lehre, auf die schon im Abschnitt III, 14, S. 354 eingegangen worden ist, ist dann von Heger und seinen Schülern, deren Arbeiten kürzlich von Langlois und Binet zusammenfassend dargestellt worden sind, weiter ausgebaut und experimentell zu stützen versucht worden.

Es wurde schon erörtert, daß die Blutüberfüllung der Lungen, die neuerdings auch histologisch nachgewiesen wurde, nicht dazu zwingt, eine mechanische Höhenklimawirkung anzunehmen, daß sie vielmehr durch eine, auch schon durch Sauerstoffmangel erzeugte Herzschwäche bewirkt werden kann. Diese muß ihrerseits den Eintritt des Sauerstoffmangels der Gewebe begünstigen. — Die Frage würde sich demnach heute so stellen, ob der Sauerstoffmangel primär zu den Bergkrankheitserscheinungen führt, oder ob er zunächst eine Herzschädigung hervorruft, durch die ein früheres Einsetzen der Krankheit gegeben würde. Sauerstoffmangel wäre also in beiden Fällen der maßgebende Faktor, ohne daß mechanische Momente mitwirkten.

Eine Entscheidung dieser Frage ist heute noch nicht möglich; es muß genügen, sie in dieser Form präzisiert zu haben.

Einen besonderen Standpunkt nimmt Bayeux ein. Nach ihm soll die Luftverdünnung zu den S. 355 genannten Lungenveränderungen führen — Zunahme der Interalveolarsepta —, die zu einer Verkleinerung der Lungenalveolen und einer Störung der Lungenzirkulation und damit sekundär zum Sauerstoffmangel führen sollen.

Ganz unabhängig vom Sauerstoffmangel möchte Angeli das Entstehen der Bergkrankheit erklären, nämlich durch Beimengungen zur Atmosphäre, die er auf dem Monte Rosa (4560) fand. Es handelt sich um Oxyde des Stickstoffs, Ozon, Wasserstoffsuperoxyd, Ammoniumnitrit. Die ersteren und das Ammoniumnitrit sollen durch Zersetzung des sehr labilen Nitroxyls entstehen, dem Angeli eine besondere Giftigkeit zuschreibt.

Gegen diese Anschauung spricht das Entstehen der Bergkrankheit im luftverdünnten Raum der pneumatischen Kammer, man müßte denn annehmen, daß die genannten Stoffe durch die Luftverdünnung in der Kammer gebildet würden. —

Bleiben wir bei der allgemeinen Annahme des Sauerstoffmangels, so kann dieser natürlich nur durch die Veränderungen, die er im Körper hervorruft, wirksam werden: durch die Anoxybiose, die er herbeiführt, durch die intermediären Stoffwechselprodukte, die sich im Körper anhäufen. So kam man dazu, das Wesen der Bergkrankheit in einer Autointoxikation zu sehen. Und die Veränderungen des Harns, die zuerst von französischen Autoren beschrieben wurden, sollten diese Anschauungen besonders stützen. Die Harngiftigkeit fand sich gesteigert. Allerdings ist sie ein mangelhafter Indicator für eine Autointoxikation, denn sie braucht nicht auf besonderen toxischen Stoffen zu beruhen. Schon eine Änderung des Harnmineralgehaltes, besonders eine Zunahme der Kalisalze kann sie zustande bringen. Aber man darf wohl nicht, wie Moog es tut, die krankhaften Stoffwechselstörungen, die der Bergkrankheit zugrunde liegen, der Urämie gleichstellen. Bei dieser sind die Veränderungen des Blutes (Reststickstoff) weit ausgesprochener als bei Tieren, die einem Barometerdruck von nur 230 mm ausgesetzt und schwer erkrankt waren, wie aus Laubenders Versuchen (S. 344) hervorgeht.

Unter den Organen, die funktionell durch den Sauerstoffmangel geschädigt werden, und deren Insuffizienz zum Entstehen der pathologischen Stoffwechseländerung in erster Linie beiträgt, scheint die Leber zu gehören. Auf ihre anatomischen und chemischen Veränderungen wurde schon hingewiesen (S. 345). Veränderungen gleicher Art: zentrale Nekrosen, Steigerungen des Reststickstoffgehaltes findet man auch bei schwersten pathologischen oder experimentellen Leberschädigungen. Aber nach neuen (noch nicht veröffentlichten) Erfahrungen zeigen Tiere, die unter starker Luftverdünnung gehalten waren, eine Reihe von weiteren Erscheinungen, die den gleichfalls bei schwerer Leberinsuffizienz gefundenen gleichen. Besonders den Untersuchungen von Fischler verdanken wir deren Kenntnis. Fischler weist auf Störungen der Wärmeregulierung hin, die zur Unterkühlung der Tiere führen. Dasselbe beobachtet man nach Aufenthalt unter stark vermindertem Luftdruck; die Rectaltemperatur bei Meerschweinchen ist dann stets unternormal, bis zu weniger als 31° gefunden worden. — Angegeben wird weiter eine Steigerung des Harnsäuregehaltes des Blutes; auch diese konnte bei unter Luftverdünnung gehaltenen Tieren festgestellt werden. — Nach Klein und Lang verläuft bei schweren diffusen Lebererkrankungen die Blutzuckerkurve beim Belastungsversuch mit Traubenzucker steiler und steigt höher als bei Gesunden an. Schon in Höhe von 1550 m, mehr noch in 2450 m fand sich in einzelnen Fällen bei gleichen Belastungsversuchen die gleiche Erscheinung angedeutet. — Nur die Abnahme des Blutzuckergehaltes konnte bei Luftverdünnungen bisher nicht festgestellt werden.

Dieses ganze Gebiet bedarf noch weitgehender Bearbeitung, um die bestehenden Analogien deutlicher zutage treten zu lassen und evtl. weitere Analogien aufzudecken. Aber die vorstehend zusammengestellten Tatsachen weisen allein schon darauf hin, daß ein enger Zusammenhang zwischen der Wirkung der

Luftverdünnung und einer Schädigung verschiedener Teilfunktionen der Leber besteht.

**18. Auffassung der Höhenklimawirkung.** Man findet in der neueren klimatologisch-balneologischen Literatur vielfach die Anschauung vertreten, daß die Wirkung von Klima und Bädern eine Art von Proteinkörper- bezüglich unspezifischer Reizkörperwirkung sei, und daß die therapeutische Verwendung beider eine Art der Proteinkörperbehandlung darstelle.

Als erster scheint diesem Gedanken vor schon langer Zeit Goldscheider Ausdruck gegeben zu haben. Weichardt hebt demgegenüber mit Recht hervor, es sei „abwegig, alle möglichen Beeinflussungen nach dem Schema der Proteinkörpertherapie beurteilen zu wollen, und die bequeme Annahme sekundär im Körper abgespaltener aktivierender Produkte ohne experimentelle Beweise überall heranzuziehen“. Weichardt hält es für nötig „das Auftreten von Eiweißspaltprodukten in Organen durch Verfolgung des Stickstoffwechsels in ihnen nachzuweisen“.

Die Untersuchungen von Laubender aus dem Davoser Institut, die das Auftreten von tiefabgebauten Abweißspaltstücken in der Leber unter Luftverdünnung erwiesen haben, leisten den Forderungen Weichardts Genüge und liefern, soweit ich sehe, auf dem Gesamtgebiete der Klimatologie den ersten Beweis dafür, daß klimatische Einflüsse zur Bildung von Eiweißabbauprodukten in den Organen führen können, die zugleich auch im Blute kreisen.

Finden wir nun, daß in vielfacher Beziehung die Symptome, die durch Luftverdünnung hervorgerufen werden, den der Proteinkörperinjektion gleichen, dann ist es wohl nicht gewagt, die durch Luftverdünnung herbeigeführten Höhenklimawirkungen zu den Proteinkörperwirkungen in Analogie zu setzen. Gemeinsam sind den letzteren und der Luftverdünnung die chemischen Veränderungen der Leber, das Ansteigen der Aminosäuremengen im Blute, gemeinsam auch die Steigerung des Eiweißzerfalles, ferner das Auftreten einer Acidose. Nach Proteinkörperinjektion finden sich Jugendformen von Blutzellen im Gefäßsystem ebenso wie beim Aufenthalt im Höhenklima.

Ohne zunächst mangels weiteren experimentellen Materiales sagen zu wollen, daß die von der Luftverdünnung des Höhenklimas ausgehenden Wirkungen Proteinkörperwirkungen seien, kann man doch, glaube ich, behaupten, daß das Höhenklima bis jetzt das einzige Klima ist, das in seinen Wirkungen Beziehungen zu den Proteinkörperwirkungen aufweist, und daß es zur Zeit, wenn überhaupt, allein bei ihm gerechtfertigt ist, seine Wirkungen mit den der Proteinkörperinjektion in Parallele zu setzen.

#### Literatur.

- Abderhalden, E.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 43; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 93.  
 Aggazzotti, A.: Arch. di scienze biol. Bd. 5, S. 1. 1923.  
 Angeli: Referat in Umschau Bd. 36, S. 698. 1924.  
 Araki: Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 15, S. 335. 1891.  
 Aron, H.: Philippine Journ. of Science Bd. 6, S. 101. 1911.  
 Asher, L., und Schüler: Zahlreiche Arbeiten in der Biochem. Zeitschr. und Zeitschr. f. Biol. [vgl. Nakao (1)].  
 Azuma und Feldmann: Noch nicht veröffentlichte Versuche.  
 Azzi, A.: Arch. di scienze biol. Bd. 4, 106. 1923.

- Barcroft, J.: (1) *Lancet* 1926, S. 544.  
 — (2): The respiration function of the blood. 1914. Vgl. auch *Naturwissenschaften* 1922, Nr. 42.  
 — (3): The respiration function of the blood. Part 1, Capit. IX und X. 1925.  
 — (4): *Journ. of physiol.* Bd. 42, S. 44. 1911.  
 — (5): *Lancet* 1921, S. 1277.
- Bayeux, R.: *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 180, S. 1701. 1925.
- Biehler, W.: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 107, S. 20. 1925.
- Bert, Paul: *La pression barométr.* Paris 1878.
- Buch, M.: *Inaug.-Dissert.* St. Petersburg 1877.
- Bürker, K., mit E. Joos, E. Moll, E. Neumann: *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 61, 379. 1913.
- Colebrook, Hill, Eidinow: *Brit. journ. of exp. pathol.* Bd. 5, S. 54. 1924.
- Craandyk, M.: *Folia haematol.* Bd. 23. 1918.
- Danoff, N.: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 93. 1918.
- Davies, Haldane, Kennaway: *Journ. of physiol.* Bd. 54, S. 32. 1920.
- Denecke, Th.: *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 1.
- Doi: *Journ. of physiol.* Bd. 55, S. 43. 1921.
- Dorno, C. (1): *Schriften d. Inst. f. Hochgebirgsphysiol. in Davos* 1924, H. 1, S. 59.  
 — (2): *Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie* Bd. 26, S. 401. 1922.  
 — (3): *Das Davoser Frigorimeter. Strahlentherapie* Bd. 19, S. 574. 1925.  
 — (4): *Studie über Licht und Luft im Hochgebirge.* 1911.  
 — (5): *Klimatologie im Dienste der Medizin.* Braunschweig 1920.
- Douglas: *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 14, S. 338. 1914.
- Durig, A., H., v. Schrötter, N. Zuntz: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 39, S. 461. 1912.
- Durig, Kolmer, Reichel, Rainer, Caspari: *Denkschr. d. Wien. Akad. d. Wissensch.* Bd. 86. 1909.
- Durig, A., mit Kolmer, Rainer, Reichel, Caspari: *Denkschr. d. Akad. d. Wissensch., Wien*, Bd. 86. 1909.
- Durig, A., und N. Zuntz: *Skand. Arch. f. Physiol.* Bd. 39, S. 133. 1913.
- Finsterwald, H.: *Beitr. z. Klin. d. Tuberkul.* Bd. 54, 239. 1923.
- Fischler, F.: *Physiologie und Pathologie der Leber.* 2. Aufl. 1925.
- Flickinger: *Dtsch. med. Wochenschr.* 1926. Nr. 39.
- Flügge: *Lehrbuch der hygienischen Untersuchungsmethoden.* Leipzig 1881.
- Förster, J.: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 145, S. 309. 1924.
- Frenkel-Tissot: *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 133, S. 286. 1920.
- Fritz, G.: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 170, S. 236. 1926.
- Galeotti: *Arch. ital. de biol.* Bd. 41, S. 80. 1904.
- Gates und Grant: *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Bd. 22, S. 315. 1925.
- Gigon: *Verhandlungen der klimatologischen Tagung. Davos* 1925.
- Gockel, A.: *Physikal. Zeitschr.* Bd. 11. 1910; Bd. 12. 1911.
- Grossmann: *Inaug.-Diss. Zürich* 1925; *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 102. 1925.
- Gutstein, M.: *Folia haematol.* Bd. 26, 1. T. 1921.
- György, P.: *Schweiz. med. Wochenschr.* Nr. 18. 1924.
- Haldane, J. S.: *Brit. med. journ.* 1924, S. 885.
- Hann, J.: *Handbuch der Klimatologie.* 3. Aufl. Bd. 1, S. 241. Stuttgart 1908.
- Hasselbalch, K. A.: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 19, S. 435. 1909.
- Hasselbalch und Lindhard: *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 25, S. 361. 1911.
- Hauri, O.: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 98, S. 1. 1919.
- Hausmann: *Grundzüge der Lichtbiologie und Lichtpathologie.* S. 184. 1923.
- Hausmann und Loewy: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 173, S. 1. 1926.
- Hediger, St.: *Schweiz. med. Wochenschr.* 1923, Nr. 14.
- Herxheimer: *Noch nicht zur Veröffentlichung gekommen.*  
 — *Dtsch. med. Wochenschrift* 1925, Nr. 28.
- Hess, V. F.: *Physikal. Zeitschr.* Bd. 12. 1911; Bd. 13. 1912; Bd. 14. 1913.
- Hesse: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 105, S. 349. 1925.
- Hill, L.: *The science of ventilation etc. Part. I.* London 1919.
- Hill und Campbell: *Lancet* Bd. 204, S. 15. 1923.

- Hobert, H.: *Klin. Wochenschr.* 1923, Nr. 26, S. 1213.
- Jacobj, C.: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 104, S. 177 und 192. 1924.
- Jaquet: *Schweiz. med. Wochenschr.* 1925, Nr. 33.
- Jourdanet: *Influence de la pression de l'air.* Paris 1876.
- Ishido: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 137, S. 187. 1923.
- Izquierdo: *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 87. 1922.
- Kestner, O. (1): *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 77, S. 245. 1922.  
 — (2): *Fortschr. d. Therapie* Bd. 1, S. 390. 1925.  
 — (3): mit Dannmeyer, Peemöller, Liebeschütz-Plaut: *Klin. Wochenschr.* 1925, S. 1619; *Naturwissenschaftl. Tag.* Bd. 12, S. 1075.  
 — (4): *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 73, S. 1. 1921.
- Klein und Lang: *Ref. Klin. Wochenschr.* 1926, S. 262.
- Kneschke: *Klin. Wochenschr.* 1923, Nr. 42, S. 1935—1973.
- Knoll, W.: (1) *Schweiz. med. Wochenschr.* 1925, Nr. 53.  
 — (2): *Schweiz. med. Wochenschr.* 1924, Nr. 5.
- Knoche, W. (1): *Berlin. klin. Wochenschr.* 1910.  
 — (2): *La desiccacion. Rev. chil. de histor. y geograf.* 1919.
- Kolhörster, W.: *Die durchdringende Strahlung.* Hamburg 1924.
- Königsfeld: *Ref. Klin. Wochenschr.* 1923, S. 996.
- Korányi: *Verhandl. d. klimatol. Tagung Davos 1925*, S. 260.
- Kürsteiner: *Jahrbuch d. Schweizer Alpenclubs* Bd. 58, S. 210. 1923.
- Langlois, J. P., et L. Binet: *Presse méd.* Bd. 29, S. 166. 1925.
- Laquer, Fr.: (1) *Klin. Wochenschr.* 1924, Nr. 1, S. 7.  
 — (2): *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 70, S. 99. 1919.  
 — (3): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 203, S. 35. 1924.  
 — (4): *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 70, S. 118. 1919.
- Laubender, W. (1): *Biochem. Zeitschr.* Bd. 162, S. 459. 1925.  
 — (2): *Biochem. Zeitschr.* Bd. 165, S. 427. 1925.
- Lewinstein, G.: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 65, S. 278. 1896.
- Liljestrand und Stenström: *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 39, S. 167. 1920.
- Liebesny, P.: *Schweiz. med. Wochenschr.* 1922, S. 431.
- Lippmann: *Klin. Wochenschr.* 1926, Nr. 32.
- Loewy (1): *Allgemeine Klimatophysiologie und Physiol. des Höhenklimas. Handb. d. Balneologie, Klimatologie usw.* Bd. 3. 1924.  
 — (2): *Respiration und Zirkulation in verdünnter usw. Luft.* Berlin 1895.  
 — (3): *Berlin. klin. Wochenschr.* 1912, Nr. 3.  
 — (4) (mit Constam, Ernst, Schmid, Blaschko): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 207, S. 632. 1925; *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 24, S. 216. 1925.  
 — (5): *Klin. Wochenschr.* 1925, Nr. 17.  
 — (6): *Jahresber. über die ges. Physiol.* 1920, S. 188.
- Loewy und Dorno: *Ann. d. Schweiz. Ges. f. Balneol. u. Klimatol.* Bd. 20. 1925; *Strahlentherapie* Bd. 20. 1925.
- Loewy und Förster: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 145, S. 318. 1924.
- Loewy und Knoll: *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 104, S. 738. 1925.
- Loewy und Mayer: *Klin. Wochenschr.* 1926, Nr. 27.
- Loewy und Plesch: *Berlin. klin. Wochenschr.* 1911, Nr. 14.
- Loewy und Richter: *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 145, S. 49.
- Loewy und Schrötter (1): *Wien. med. Wochenschr.* 1925, Nr. 27.  
 — (2): Noch nicht veröffentlicht.
- Lüscher, E.: *Schweiz. med. Wochenschr.* 1923, Nr. 21.
- Meyer, C. F.: *Inaug.-Diss.* Basel 1900.
- Meyer, H.: *Dtsch. meteorol. Z.* Bd. 2. 1885; Bd. 4. 1887.
- Millikan, R. A.: *Zit. bei Kolhörster und Amer. nat. acad. of sciences* 1925.
- Moog, R.: *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 73, S. 131. 1912.
- Morawitz, P.: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 60, S. 298.
- Morpurgo: *Verhandl. d. Davoser klimatol. Tagung 1925*, S. 336. Basel 1926.
- Mosso: *Der Mensch auf den Hochalpen.* Kap. 6. Leipzig 1899.

- Mosso und Galeotti: *Atti d. reale accad. dei Lincei, rendiconti*, Bd. 13, II, S. 3. 1904.
- Nakao, H.: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 163, S. 161. 1925; hier Literaturhinweise.
- Pincussen, L. (1): *Biochem. Zeitschr.* Bd. 150, S. 360. 1924.
- (2): *Biochem. Zeitschr.* Bd. 161, S. 62. 1925.
- (3): *Strahlentherapie* Bd. 18, S. 625. 1924; hier Hinweise auf die einzelnen Arbeiten.
- Porges und Adlersberg: *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 45, S. 169. 1925.
- Plaut und Wilbrand: *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 74. 1921.
- Popescu - Inotesti und Gabriel: *Zentralbl. f. inn. Med.* Bd. 45, Nr. 12. 1924.
- Rengger - Perlmann: *Arch. f. Konstitutionslehre.* 1927.
- Rohrer, Fr.: *Ann. d. Schweiz. Ges. f. Balneol. u. Klimatol.* Bd. 17. 1922.
- Rosin, A.: *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 76. 1926.
- Rothmann: *Klin. Wochenschr.* 1923, Nr. 10 u. 37/38; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 36, S. 398. 1923.
- Ruppanner, E.: *Verhandl. d. Schweiz. naturforsch. Ges.* 1920, Teil II, S. 147.
- Ryffel: *Journ. of physiol.* Bd. 39. 1910.
- Schneider, E. C.: *Americ. Journ. of physiol.* Bd. 65, S. 107. 1923.
- v. Schroetter, H. (1): *Wien. med. Wochenschr.* 1902.
- (2): *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 24. 1925.
- (3): *Verhandl. d. klimatol. Tagung in Davos 1925.* Basel 1926.
- (4): *Strahlentherapie* Bd. 11, S. 605. 1920.
- v. Schubert: *Dtsch. med. Wochenschr.* 1926, Nr. 22.
- Schultzer, P.: *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1925, S. 1005 u. 1008.
- Somervell: *Journ. of physiol.* Bd. 60, S. 282. 1925.
- Sonne, C. (1): *Verhandl. d. klimatol. Tagung in Davos 1925.* Basel 1926; und *Strahlentherapie* Bd. 20.
- (2): *Acta med. scandinav.* Bd. 54, IV, S. 336. 1921.
- Stäubli, C.: *Zeitschr. f. Balneol.* Bd. 3, Nr. 19—23. 1910/11.
- Stern, E. (1): *Klin. Wochenschr.* 1925, Nr. 21.
- (2): *Dtsch. med. Wochenschr.* 1926, Nr. 8.
- Strohl: *Zentralbl. f. Physiol.* Bd. 24, S. 98. 1910.
- Takeuchi: *Journ. of physiol.* Bd. 60, S. 208. 1925.
- Vacek, T.: *Biol. Veröffentl. d. Veterinärhochschule in Brünn* Bd. 4, S. 5. 1925 (tschechisch).
- Verhandlungen der klimatologischen Tagung in Davos 1925.* Basel 1926.
- Viale, G. (1): *Arch. di fisiol.* Bd. 21, S. 39. 1923.
- (2): *Atti d. reale accad. dei Lincei, rendiconti* Bd. 33, S. 290. 1924.
- Vincent: *Nouvelles recherches sur la temper. climatol.* Bruxelles 1907.
- Vogt, A.: *Schweiz. med. Wochenschr.* Bd. 56, S. 341. 1926.
- Warburg, O.: *Zeitschr. f. physiol. Chemie* Bd. 59, S. 112.
- Weber, H.: *Ziemss. Handbuch der allgemeinen Therapie.* Leipzig.
- Weber: *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 70, S. 131. 1920.
- Weichardt, W.: *Wien. klin. Wochenschr.* 1924, Nr. 29 u. 30. Ferner: *Ergebn. d. Hyg., Bakteriolog., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie* Bd. V, S. 277, 1922 und *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 104, S. 145. 1925.
- Wigand, A.: *Verhandl. d. klimatol. Tagung in Davos 1925.* S. 100. Basel 1926.
- Winternitz, W.: *Die Hydrotherapie.* S. 137. Wien 1890.
- Zuntz, Loewy, Müller, Caspari: *Höhenklima und Bergwanderungen.* S. 462. Berlin 1906.

# V. Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung.

Von  
**L. Hirszfeld - Warschau,**

Mit 9 Abbildungen.

<b>Inhalt.</b>	Seite
1. Einleitung . . . . .	367
2. Über den Begriff der Isokörper. . . . .	369
3. Über die Vererbung isoagglutinabler Substanzen . . . . .	372
a) Experimentelle Grundlagen . . . . .	372
b) Theoretische Betrachtungen . . . . .	404
4. Die serologischen Rassen bei Menschen . . . . .	422
a) Betrachtungen über die phylogenetische Entstehung isoagglutinabler Substanzen	422
b) Die Blutgruppen in der Anthropologie . . . . .	428
5. Über die physiologischen und immunbiologischen Grundlagen der Iso- und Autoagglutination . . . . .	455
6. Die Untergruppen . . . . .	462
7. Gruppenspezifische Differenzierung des Blutes während der Ontogenese bei homo- und heterospezifischer Schwangerschaft . . . . .	466
8. Über die chemische Charakterisierung isoagglutinabler Substanzen des Menschenblutes . . . . .	473
9. Gruppenforschung in der Pathologie. . . . .	477
10. Theoretische Grundlagen der Konstitutionsserologie. . . . .	482

## 1. Einleitung.

Die Blutgruppenforschung stellt im gegenwärtigen Augenblick die vielseitigste und vielleicht tiefste Anwendung der Immunitätsforschung dar, die weit über die Probleme der individuellen Pathologie hinausragt. Ich habe dem Artikel über die Blutgruppen den Titel der Konstitutionsserologie gegeben, um zu betonen, daß dieses Forschungsgebiet nur das erste Beginnen einer neuen, sich erst in der letzten Zeit erschließenden Auffassung der Immunitätsvorgänge ist. Auf den ersten Blick ist der Begriff der Konstitutionsserologie widersprechend, denn gewöhnlich fassen wir den Organismus als ein serologisch unendlich modulationsfähiges Instrument auf: die Mannigfaltigkeit des Weltgeschehens, der Strukturreichtum der Antigene, die in den Organismus ständig eindringen, müßten nach der gewöhnlichen Auffassung in der Vielseitigkeit serologischer Reaktionen ihr Gegenbild finden. Das Konstitutionelle bedeutet aber das relativ Feste und

Unwandelbare<sup>1)</sup>. Die Zurückführung des serologischen Geschehens auf konstitutionelle Momente bedeutet die Annahme, daß individualspezifische serologische Eigenschaften existieren, die vorgebildet und vererbbar sind, und daß auch die immunologischen Antworten des Organismus keineswegs lediglich die Mannigfaltigkeit der einwirkenden äußeren Reize wiedergeben, sondern sich in vorgebildeten Bahnen bewegen. Die Konstitutionsserologie bedeutet demnach eine individuelle serologische Differenzierung innerhalb der Art und konstitutionelle Notwendigkeiten in serologischer Responsivität des Organismus. Ich fasse die normalen Antikörper als vorgebildete biochemische Organe auf, deren phylogenetische Entstehung und ontogenetische Entwicklung ähnlichen Gesetzen untersteht wie die der anatomischen Merkmale; in Analogie zur Morphogenese habe ich den Ausdruck „Serogenese“ vorgeschlagen. Die Immunkörperbildung ist nur eine Entfaltung und Verstärkung der genotypisch bedingten Zellfähigkeiten.

Die Notwendigkeit einer Umbildung unserer Immunitätsbegriffe im Sinne der konstitutionellen Richtung wird, glaube ich, allgemein empfunden.

In dieser Beziehung gibt uns sowohl die reine Bakteriologie wie die klinische Immunologie und Epidemiologie deutliche Hinweise. Die Unwandelbarkeit und Starrheit mancher bakteriologischen Arten ist gegenwärtig erschüttert. Das Problem der meisten Epidemien wird nicht mehr ausschließlich dem Eindringen des äußeren Feindes gleichgesetzt; die Epidemie ist oft eher mit einer Revolution zu vergleichen, indem die in uns vorhandenen, in gewissem Sinne schlummernden Mikroorganismen neue Offensivkräfte oder die Möglichkeit besonderer Vermehrung erfahren, sobald die sie beherrschenden Immunitätskräfte nachlassen. Das Auftreten der Epidemie hängt von der Anzahl der empfänglichen Individuen ab; ja, der Zyklus mancher Epidemien wird nach Gottstein durch die durch Generationswechsel bestimmte Wiederkehr empfänglicher Individuen erklärt. Die konstitutionelle<sup>1)</sup> Bedingtheit mancher Formen der Empfänglichkeit steht aber im Augenblick außer Zweifel. Ich erinnere nur an die geringere Empfänglichkeit mancher Tierrassen für bestimmte Infektionserreger, an die Möglichkeit, physiologisch immune Individuen herauszuzüchten, an die bedeutsamen Ergebnisse der experimentellen Epidemiologie von Flexner, Amos, Webster und Topley. Alle diese wichtigen Beobachtungen zeigen, daß ohne konstitutionelle Betrachtung der Immunitätsvorgänge wir nicht die einfachsten Tatsachen der Epidemiologie begreifen können. Die individuell verschiedene Empfänglichkeit der Menschen, die Möglichkeit der Erkennung der normalen, d. h. physiologischen Immunität bei Diphtherie, Dysenterie und Scharlach durch Schick, Brokman und Dick, zeigt, daß ein systematisches Durchdenken dieser Probleme eine Grundvoraussetzung des Verständnisses der individuellen und sozialen Pathologie bedeutet. [Ansätze zur monographischen Bearbeitung verwandter Probleme hat Schiff in einer interessanten Monographie „Person und Infekt“<sup>2)</sup> gegeben.]

Ich hatte ein besonderes Glück, an diesen Problemen mit einem Manne gearbeitet zu haben, dessen Größe und Bedeutung in der Geschichte unserer Wissen-

<sup>1)</sup> Die Bezeichnung „konstitutionell“ wird in diesem Artikel im Sinne des genotypisch bedingten benutzt.

<sup>2)</sup> Handbuch der Konstitutionslehre von Brugsch und Lewy.



schaft nicht zuletzt darauf beruhte, daß er mehr Biologe als Arzt war. Die Probleme von Dungeners gingen meistens nicht in der Richtung des Pathologischen, des Ausnahmsweisen, sondern suchten das biologische Grundgeschehen herauszufinden. Wenn es mir später gelang, das begonnene Werk weiter zu entwickeln, so gehen die Quellen dieser Richtung auf die stille Arbeit im Institut für Krebsforschung in Heidelberg zurück. Es ist mir ein Herzensbedürfnis, beim Schreiben dieses Artikels, der vor vielen Jahren, wenn auch in anderer Form, von uns gemeinsam geplant wurde, meines verehrten Lehrers und liebsten Freundes in Dankbarkeit zu gedenken.

Ich werde die Probleme der Blutgruppenforschung unter größerer Betonung des Biologischen als des Praktisch-medizinischen beschreiben. Die Frage der Bluttransfusion stelle ich ganz beiseite. Diesbezügliche Arbeiten der Chirurgen bedeuten meistens keine prinzipielle Vertiefung der Probleme; die Literatur ist übrigens in besonderen Monographien zusammengefaßt, wobei die Monographie von Breitner auch über biologische Unterlagen der Probleme gut orientieren kann. Auch die forensische Bedeutung werde ich nur kurz berühren. Eine literarisch lückenlose (bis 1925) Monographie über die Blutgruppen stellt das Buch von Lattes<sup>1)</sup> dar. Mein Artikel macht die Lektüre dieses ausgezeichneten Buches nicht entbehrlich; im Gegenteil, ich werde auf die Wiedergabe mancher Einzelheiten unter Hinweis auf die Monographie von Lattes verzichten. Der größte Teil meines Referats wird sich mit der Anwendung der Blutgruppenforschung auf die Vererbung und Anthropologie befassen, und hier werde ich mich auf eine Reihe bedeutsamer Untersuchungen anderer Autoren beziehen, die unsere genetischen und anthropologischen Arbeiten erweiterten und vertieften. Die Übertragung der Gruppenprobleme auf die Konstitutionspathologie der Infektionskrankheiten ist erst im Werden. Hier liegen noch hauptsächlich die Arbeiten aus meinem Institut vor, die teilweise noch keine Nachprüfung erfahren haben. Der Leser möge mir daher hier eine gewisse „physiologische“ Subjektivität verzeihen.

## 2. Über den Begriff der Isokörper.

Wenn wir entfernte Tierarten mit ihrem Blut gegenseitig immunisieren, erhalten wir hauptsächlich artspezifische Antikörper. Je näher die benutzten Tierarten aneinander stehen, um so spezifischer für die betreffende Art sind die erhaltenen Antikörper. Dies beruht, wie wir noch weiter sehen werden, darauf, daß der Organismus gegen zirkulationseigene Zellen keine Antikörper bilden kann; daher wirkt die Ähnlichkeit zwischen dem immunisierten Tier und dem Tier, dessen Blut zur Injektion benutzt wird, im Sinne der Erhöhung der Spezifität. Immunisieren wir Tiere innerhalb der Art, so reagieren sie nicht gegen die artspezifische Komponente, da sie ja den beiden Tieren gemeinsam ist; unter diesen Umständen kommen die individuellen Differenzen innerhalb der Art serologisch zur Geltung. Wenn wir daher serologisch innerhalb der Art differenzieren wollen, müssen wir vor allem innerhalb der Art immunisieren. Die Mög-

<sup>1)</sup> Lattes: Die Individualität des Blutes. Berlin: Julius Springer. Übersetzung von F. Schiff.

Anmerkung bei der Korrektur. Inzwischen ist eine sehr eingehende und durchdachte technische Anleitung von F. Schiff (ebenfalls im Springer-Verlag) erschienen.

lichkeit, Antikörper gegen Antigene artgleicher Individuen zu erzeugen, ist an biochemische Differenzierung innerhalb der Art gebunden. Der „Horror autotoxicus“ bewirkt demnach, daß die Immunisierung innerhalb der Art individuum- oder gruppenspezifische Antikörper erscheinen läßt. Dies klar erkannt zu haben, ist das Verdienst von Ehrlich und Morgenroth (1900), die den Begriff der Isoantikörper geschaffen haben. Isoantigene sind demnach solche Antigene, die bei der Immunisierung innerhalb der Art zur Geltung kommen, Isoantikörper sind solche Antikörper, die gegen das Gewebe der gleichen Tierart gerichtet sind.

Der tiefere biologische Grund dieser Differenzierung wurde von v. Dungern und Hirszfeld (1910) erkannt. Wir konnten bei Hunden zwei Bluteigenschaften konstatieren, die gleichzeitig vorhanden sein, aber auch gleichzeitig fehlen können, so daß 4 verschiedene Gruppen resultierten. Isoantikörper entstanden nur dann, wenn das injizierte Blut mehr antigene Eigenschaften hatte als das Blut des immunisierten Hundes. Die Bildung von Isoantikörpern bei Hunden war somit an die Immunisierung mit dem Blut fremder Gruppen gebunden.

Uns interessiert in diesem Kapitel vor allem die von Landsteiner (1901) festgestellte Tatsache, daß Isoantikörper bei Menschen physiologisch vorhanden sind. Die Priorität von Landsteiner ist um so wichtiger einzuschätzen, als die ein Jahr früher von Schattock veröffentlichten Befunde sich wahrscheinlich nicht auf die Isoagglutination, sondern auf das Senkungsphänomen bezogen. Ich übergehe die Arbeiten, die die Isoagglutination auf krankhafte Vorgänge zurückgeführt haben (Literatur bei Lattes) und konstatiere, daß Landsteiner zwei Tatsachen von größtem biologischem Wert erkannte, nämlich die serologische Differenzierung innerhalb des Menschengeschlechtes (Gruppenbildung), sowie das physiologische Vorhandensein der Isoantikörper. Landsteiner erkannte, daß zwei Blutstrukturen vorhanden sind, die isoliert auftreten oder auch ganz fehlen können. In Fortsetzung dieser Arbeiten haben seine Schüler, Decastello und Stürli, in seinem Laboratorium eine 4. Gruppe beschrieben, wo die beiden Strukturen gemeinsam vorkamen. Die von Landsteiner aufgestellten Gruppen waren folgende: (1) Menschen, deren Blutkörperchen durch Sera der Gruppe II und III nicht agglutiniert werden, deren Serum aber die Blutkörperchen dieser Gruppen agglutiniert; (2) Menschen, deren Blutkörperchen durch die Sera der Gruppen I und III agglutiniert werden, und deren Serum die Blutkörperchen der Gruppe III agglutiniert; (3) Menschen, deren Blutkörperchen durch die Sera der Gruppen I und II agglutiniert werden, und deren Serum die Blutkörperchen der Gruppe II agglutiniert. Schließlich ergab sich bei Fortsetzung der Arbeiten durch v. Decastello und Stürli, daß es Blutkörperchen gibt, deren Serum keine Antikörper enthalten, die aber von den Seren I, II und III agglutiniert werden.

Ich gab die Beschreibung der Gruppen so, wie sie Landsteiner publizierte. Die Landsteinersche Regel läßt sich aber am einfachsten in folgender Weise umschreiben: es existieren zwei Bestandteile des menschlichen Blutes, die isoliert vorkommen, gemeinsam auftreten, oder gemeinsam fehlen können. Das Serum enthält nie Autoantikörper, immer (oder fast immer) Antikörper gegen die fehlenden Blutbestandteile.

Jansky und Moss haben sich dann später mit diesen Fragen befaßt. Es sei das Schema wiedergegeben, welches in den meisten Arbeiten publiziert ist und daher bekannt sein muß.

Tabelle 1. Schema der Gruppeneinteilung auf Grund der Isoagglutination.

		Nach Jansky.						Nach Moss.			
		Sera						Sera			
		1	2	3	4			1	2	3	4
Blutkörperchen	1	—	—	—	—	Blutkörperchen	1	—	+	+	+
	2	+	—	+	—		2	—	—	+	+
	3	+	+	—	—		3	—	+	—	+
	4	+	+	+	—		4	—	—	—	—

Die beiden Tabellen unterscheiden sich nur durch die entgegengesetzte Nummerierung der Gruppen I und IV. Die Vereinigung amerikanischer Bakteriologen hat die Einteilung von Jansky aus Prioritätsgründen akzeptiert und es liegt wirklich kein Grund vor, daß in Europa immer noch die Einteilung nach Moss benutzt wird. Die Landsteinersche Regel läßt sich aber am anschaulichsten nicht durch Ziffern darstellen, sondern, wenn man die Eigenschaften selbst zur Charakterisierung benutzt. Wollen wir nach v. Dungern-Hirszfeld die in Europa häufigere Eigenschaft *A*, die seltenere *B* nennen; die Gruppe, die sich nicht isoagglutinieren läßt, wollen wir durch das Symbol *O* bezeichnen. Schließlich die IV. Gruppe beruht auf dem gemeinsamen Vorkommen von *A* und *B*, und kann durch die Bezeichnung *AB* symbolisiert werden. Die Landsteinersche Regel läßt sich dann durch folgendes Schema einfach darstellen:

Gruppe	I	II	III	IV
Blutkörperchen enthalten .	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>
Serum enthält . . . . .	Anti- <i>A</i>	Anti- <i>B</i>	Anti- <i>A</i>	<i>O</i>
	Anti- <i>B</i>			

v. Dungern und Hirszfeld haben vorgeschlagen, die Isoagglutinine mit den griechischen Buchstaben zu bezeichnen, was den Vorteil einer sehr einfachen Schreibweise hat. Die Symbole für die Gruppen wären dann:

$$I \ O\alpha\beta, \quad II \ A\beta, \quad III \ B\alpha, \quad IV \ AB_0.$$

Diese Definition hat leider eine gewisse Verwirrung gebracht, da manche Autoren die Agglutinine mit kleinen lateinischen Buchstaben *a* und *b* bezeichneten. Nun vererben sich die Eigenschaften *A* und *B* dominant, die kleinen Buchstaben sollte man daher für die korrespondierenden recessiven Eigenschaften reservieren, die mit den Dominanten *A* und *B* mendeln. Die Anwendung griechischer Buchstaben für die Isoagglutinine wurde zuletzt von Landsteiner und auch von amerikanischen Autoren befürwortet, ich werde daher die Bezeichnung dort benutzen, wo es sich um kürzeste symbolische Darstellung handelt. Im Text scheint mir einfacher, die Isoantikörper mit Anti-*A* bzw. Anti-*B* zu bezeichnen. Die Isoagglutination ist technisch am einfachsten anzusetzen, doch finden sich im Serum auch Isolysine, Isopräcipitine (Schiff), Isoopsonine (Schiff). Isolysine sind bei gewöhnlicher Technik nicht so oft nachzuweisen wie die Isoagglutinine; bei Verwendung älteren oder erhitzten (55°) Blutes, welches leicht hämolysiert wird, soll die Feststellung der Isolysine immer gelingen, wo Isoagglutinine vorhanden sind (Hesse).

Es fragt sich, ob auch andere Organzellen gruppenspezifisch differenziert sind. Die erste Untersuchung stammt von v. Dungern und Hirszfeld, die bei Hunden durch Injektion der Niere eines Hundes der Gruppe *O* gruppenspezifische Agglutinine erzeugen konnten. Bei Menschen konnte ich mit Frl. Halber in einem Falle durch Injektion des Aortenendothels bei Kaninchen gruppenspezifische Heteroagglutinine erzeugen. Die Isoagglutinine beeinflussen nicht die Blutplättchen. Wir versuchten mit Frl. Halber die Tatsache der Alkohol-löslichkeit der *A*- und *B*-Bestandteile zum Nachweis gruppenspezifischer Differenzierung der Organe anzuwenden; unsere bisherigen Erfahrungen (noch nicht veröffentlicht) mit Iso- und Heteroagglutininen verliefen bis jetzt negativ, müssen aber noch ausgedehnt werden<sup>1)</sup>. Die Frage könnte für die Tumorummunität eine große Bedeutung gewinnen. Es scheint, daß für die Frage der Transplantation die Gruppengleichheit eine Bedeutung hat (Deucher, und Oehsner, Sokolof, Ascher, Reinwald, Elschning). (Literatur siehe: Ascher, Carl: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 44, H. 2/3, S. 245. 1925)

Die gruppenspezifischen antigenen Substanzen des Menschenblutes bewirken bei Tieren das Auftreten gruppenspezifischer Immunantikörper, wie dies zuerst v. Dungern und Hirszfeld festgestellt, und dann in größeren Versuchsreihen Hoocker und Anderson, Schiff, Dölter u. a. bestätigt und erweitert haben. Ich werde die Frage der gruppenspezifischer Heteroagglutinine in einem besonderen Kapitel referieren. Ich möchte zunächst die biologischen Grundlagen der isoagglutinablen Substanzen darstellen.

### 3. Über die Vererbung gruppenspezifischer Substanzen des Blutes.

#### a) Experimentelle Grundlagen.

Wir haben die Tatsache der Isoantigene kennengelernt und namentlich die eigentümliche, durch die Landsteinersche Regel umschriebene Anwesenheit normaler Isoantikörper bei Menschen. Landsteiner stellte fest, daß die Gruppenbildung eine physiologische Erscheinung ist, unabhängig vom pathologischen Geschehen. Die Landsteinersche Entdeckung hat uns das Instrument in die Hand gegeben, indem sie durch äußerst leichte Feststellung individueller serologischer Eigenschaften die weitere Arbeit auf diesem Gebiete ermöglichte. Das Problem der individuellen Differenzierung des Menschenblutes wurde angebahnt, aber nicht gelöst. Warum legen verschiedene Menschen ein so differentes, serologisches Verhalten an den Tag? Liegen hier konstitutionelle Momente und Rasseneigentümlichkeiten vor? Von Dungern und Hirszfeld stellten sich die Frage nach der konstitutionellen Bedingtheit der Isoantigene zunächst bei Hunden vor. Ich werde diese Versuche, die jetzt nur ein historisches Interesse beanspruchen können, nur kurz beschreiben. Es wurden Tiere mit verschiedenen anatomischen und serologischen Merkmalen gekreuzt. Die elterlichen Eigenschaften wurden bei den Jungen festgestellt, es ergab sich aber eine Unabhängigkeit der Vererbung, so daß Tiere mit der Gruppe des Vaters manchmal die anatomischen Merkmale der Mutter aufwiesen. Manchmal fehlten bei den Jungen die Eigenschaften, die bei den Eltern nachweisbar waren.

<sup>1)</sup> Inwieweit das Auftreten von Isoantikörpern nach Niereninjektion als Beweis einer gruppenspezifischen Differenzierung der Niere ist, scheint mir nach unseren neueren Untersuchungen unsicher. Wir werden sehen, daß das Auftreten von Antikörpern sich in vorgebildeten Bahnen bewegt. Nach der Injektion von *A*-Blut entstehen bei manchen Kaninchen Antikörper gegen das Blut *B* (Dölter), ähnlich auch nach Milchinjektion (Dossena). Vielleicht haben wir daher mit dem Einfluß eines unspezifischen Reizes zu tun, der die Lösung eines vorgebildeten Antikörpers bewirkt.

Gesetzmäßigkeiten der Vererbung konnten aber erst aufgedeckt werden, als wir die Untersuchungen auf Menschen erstreckten und in Heidelberger Professorenkreisen genaue Gruppenbestimmungen bei Eltern und Kindern anstellten. Aus der Monographie von Lattes entnehme ich, daß Langer und Hektoen an die Möglichkeit der Vererbung gedacht haben, sowie auch, daß 1908 der feinsinnige amerikanische Gelehrte Ottenberg zusammen mit Eppstein anläßlich einer Diskussion in der Pathologischen Gesellschaft in New York mitgeteilt hat, daß er bei einem Geschwisterpaar gleiche Blutgruppen gefunden und infolgedessen vermutet hätte, daß hier vererbare Eigentümlichkeiten vorliegen, worauf

Tabelle 2. Vererbung der Blutgruppen nach v. Dungern-Hirszfeld.

Kombinationen der Eltern	Nr. der Familie	Anzahl der Kinder in jeder Gruppe				Kombinationen der Eltern	Nr. der Familie	Anzahl der Kinder in jeder Gruppe			
		I (O)	II (A)	III (B)	IV (AB)			I (O)	II (A)	III (B)	IV (AB)
I × I (O × O)	2	4				I × II (O × A)	47	1	1		
	8	2					48		1		
	12	1					50	1	3		
	13	2					52	1	1		
	15	2					54	1			
	21	2					56	1	3		
	38	1					57	1	2		
	44	4					58	1			
	53	2					60	1	1		
	63	4					61		1		
66	2				62	1	1				
II × II (A × A)	5	2				65		5			
	24		3			68		6			
	26		5			III × III (B × B)	17			2	
	27	3	1				I × III (O × B)	7	2		2
	31	1	1			10		1		2	
	36	1	5			32				1	
	49		5			II × III (A × B)		22		2	1
	59	2					28		1	1	1
	64	1	6				33		1	1	1
	69	1	3				35		1	1	
I × II (O × A)	3	2	2				40	1	1		1
	4		2				51				1
	6	1	3			67		2	1		
	9		2			70		1	1		
	14		3			I × IV (O × AB)	1		1	1	
	18		4				11		1	1	
	19		2			39	1	1			
	20	3	3			72	1			3	
	23	1	1			II × IV (A × AB)	45		1		1
	25		1				55		2	1	
	29		2			III × IV (B × AB)	16			3	1
	30		1				46	3		1	1
	34	3	1			IV × IV (AB × AB)	71	1	2	1	1
	37	2	1				Kein Fall				
41	2	1									
42	1										
43		3									

Fortsetzung

er dann einige Familien untersuchte. Unsere Arbeit hat aber die konstitutionelle Bedingtheit und die näheren Gesetzmäßigkeiten sichergestellt und namentlich die Tatsache, die zum Ausgangspunkt aller späteren Untersuchungen gedient hat, daß nicht die Gruppen als solche, sondern die beiden isoagglutinablen Eigenschaften Vererbungseinheiten darstellten. Ich bringe das erste Protokoll von v. Dungern und Hirszfeld allerdings nicht in der Form, wie wir es publizierten, wo wir gleich eine bestimmte Erbformel zur Grundlage der Darstellung gebracht haben, sondern unter Angabe der Gruppe (nach dem Vorschlag von Lattes).

Wir untersuchten also insgesamt 72 Familien, die 348 Personen umfaßten; 12mal konnten die Untersuchungen auf 3 Generationen ausgedehnt werden. Unsere Feststellungen lassen sich in folgenden Worten ausdrücken: Haben beide Eltern eine bestimmte Blutstruktur, so erscheint sie in der Regel auch bei allen Kindern, sie kann aber auch bei einigen fehlen. Besitzen die Eltern die Struktur, so finden sie sich meist bei einem Teil der Kinder, nur ausnahmsweise bei allen. Fehlt umgekehrt die Blutstruktur bei den Eltern, so tritt sie niemals bei den Kindern auf. Hat ein Elter die Gruppe *A*, der andere die Gruppe *B*, so können Kinder auch beide Eigenschaften aufweisen. Die Eigenschaften *A* und *B* schließen sich somit bei der Vererbung nicht aus. Hat der eine Elter die Gruppe *AB*, der andere *O*, so können die Eigenschaften gespalten werden und bei den Kindern isoliert auftreten. Wir schlossen daraus, daß wir mit der Vererbung nach dem Mendelschen Gesetz zu tun haben, wobei jedoch *A* und *B* nicht miteinander mendeln, sondern unabhängig mendelnde Eigenschaften darstellen. Da die isoagglutinablen Eigenschaften *A* und *B* bei den Kindern nicht auftreten können, wenn sie bei den Eltern fehlten, so schlossen wir, daß sie dominant sind. Wir haben daher angenommen, daß die isoagglutinablen Eigenschaften *A* und *B* unabhängige dominante Merkmale darstellen, denen nach der üblichen Fassung das Fehlen dieser Eigenschaften „nicht *A*“ und „nicht *B*“ gegenübersteht und die als zwei unabhängige Allelomorphenpaare nach dem Mendelschen Gesetz vererbt werden.

Wir haben, wie aus unserer Publikation erhellt, die entsprechende Erbformel angewandt und auch die forensische Bedeutung klar erkannt und sogar in einem Falle angewandt (das Kind und die Mutter gehörten allerdings der gleichen Gruppe an).

Die allelomorphen Paare bezeichneten wir als *A* und nicht *A*, *B* und nicht *B*. Die Tatsache, daß Eltern, die der Gruppe *A* bzw. *B* gehören, Kinder ohne *A* und *B* zeugen können, erklärten wir somit durch die Annahme, daß wir bei den Eltern mit unreinen Heterocycygoten zu tun hatten. Da die Mendelsche Art der Vererbung als bekannt vorausgesetzt werden darf, werde ich mich begnügen, unsere Erbformel anzugeben, wobei ich jedoch, wie dies jetzt in der Genetik üblich ist, die recessiven, mit *A* bzw. *B* mendelnden, allelomorphen Eigenschaften „nicht *A*“ und „nicht *B*“ mit *a* und *b* bezeichnen werde.

Ich möchte zunächst das gesamte tatsächliche Material angeben und erst dann die Art der Berechnung, wie sie von einzelnen Autoren herangezogen wurde. Das bis jetzt vorhandene genetische Material umfaßt bereits über 3000 Kinder,

die Art der Publikation erschwert aber außerordentlich eine einheitliche Darstellung. Die Tabelle von v. Dungern und Hirszfeld enthält leider keine Angaben, welchen Gruppen der Vater oder die Mutter angehörten. Die Protokolle selbst konnten wir nicht mehr finden. Einige Autoren publizierten ihre Stammbäume genau, d. h. unter Berücksichtigung des Geschlechts, bei manchen, die besonders reichhaltiges Material gesammelt haben, habe ich persönlich dies-

Tabelle 3. Vererbung der Blutgruppen nach Jervell.

Nr. der Familie	Gruppen der Eltern		Gruppen der Kinder			
	Vater	Mutter	O	A	B	AB
16	O	O	4			
20			1			
Summe 2			5			
2	O	A	1	1		
3				1		
4				3		
14				3		
Summe 4			1	8		
8	A	O		2		
23			1			
25				1		
27				1		
Summe 4			1	4		
10	A	A		2		
12				2		
15			3			
17				6		
21				2		
22				3		
Summe 6			3	15		
1	O	B	2		1	
32					1	
Summe 2			2		2	
29	B	O			1	
5	A	B	2		3	
7						1
28						1
30						1
31						1
Summe 5			2		3	4
18	B	A			1	
13			1	1	2	
Summe 2			1	1	3	
6	O	AB		3	1	
19					1	
26				2		
Summe 3				5	2	
24	A	AB		1		1
9	AB	A		4	1	
11				1		1
Summe 2				5	1	1

bezügliche Angaben erbeten. Namentlich Mino, Frl. Plüss, Staquet und Snyder möchte ich für die liebenswürdige Zusendung der genauen Stammbäume bestens danken. Ich werde daher die Publikationen der Autoren auf verschiedene Weise mitteilen müssen: dort, wo mir keine Daten über die Gruppe des Vaters bzw. der Mutter und das Geschlecht des Kindes zur Verfügung stehen, bringe ich in Tabellen, die nach den Verfassern geordnet sind; dort, wo ich über alle Angaben verfüge, bringe ich das betreffende Material in einer gemeinsamen Tabelle, die ich später ausrechnen werde.

Tabelle 4. Vererbung der Blutgruppen nach Andreieva und Grizewicz. (Zitiert nach Kolzow aus Lattes.)

Kombinationen der Eltern	Anzahl der Familien	Anzahl der Kinder in jeder Blutgruppe			
		I (O)	II (A)	III (B)	IV (AB)
I × I (O × O)	16	33			
I × II (O × A)	14	15	14	3 <sup>1)</sup>	1
II × II (A × A)	16	6	27		
I × III (O × B)	13	18	2	19	
III × III (B × B)	3	1		8	
II × III (A × B)	14	4	12	12	2
I × IV (O × AB)	2	2			1
II × IV (A × AB)	4		6	3	4
III × IV (B × AB)	2			1	1

Tabelle 5. Vererbung der Blutgruppen nach Tebbutt und MacConnel.

Kombinationen der Eltern	Anzahl der Familien	Anzahl der Kinder in jeder Blutgruppe			
		I (O)	II (A)	III (B)	IV (AB)
I × I (O × O)	5	17			
II × II (A × A)	1	1	2		
I × II (O × A)	3	3	7		
I × III (O × B)	1	2		1	
I × IV (O × AB)	2		7	5	

Tabelle 6. Blutgruppen der Neugeborenen und ihrer Eltern nach Dyke und Budge.

Gruppe		Gruppe der Kinder			
V	M	O	A	B	AB
O	O	31			
O	A	9	5		
A	O	8	9		
A	A	4	12		
O	B	3		4	
B	O	3		3	
A	B	1		1	1
B	A		1		1
O	AB			1	
AB	A	1			

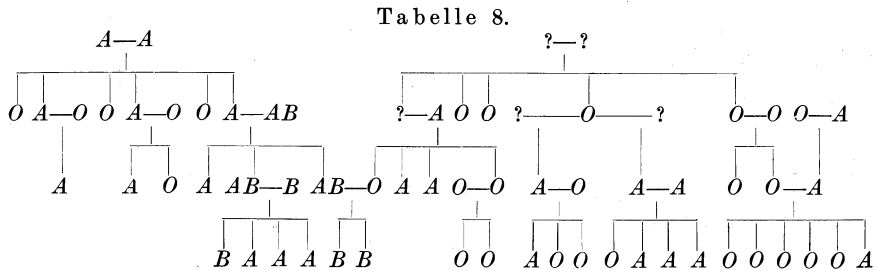
<sup>1)</sup> In einer einzigen Familie.



Tabelle 7. Vererbung der Blutgruppen nach Keynes (aus Lattes).

Kombinationen der Eltern	Nummer der Familie	Anzahl der Kinder in jeder Gruppe			
		I (O)	II (A)	III (B)	IV (AB)
I × I (O × O)	2	4			
II × II (A × A)	2	4	6		
I × II (O × A)	5	8	5		
I × IV (O × AB)	1			2	
II × IV (A × AB)	1		1		2
III × IV (B × AB)	1		3	1	

Die Tabelle von Keynes entspricht einem Stammbaum von 4 Generationen. Die Familie ist die größte bisher beschriebene, weswegen der Stammbaum nachstehend wiedergegeben werden soll:



Ich möchte in folgendem diejenigen Untersuchungen zusammenstellen, bei welchen alle notwendigen Daten, wie die Gruppen des Vaters und der Mutter und das Geschlecht des Kindes bekannt sind. Zunächst gebe ich eine Tabelle von Dossena, der an der gynäkologischen Klinik in Modena die Neugeborenen und ihre Eltern serologisch untersuchte.

Tabelle 9. Vererbung der Blutgruppen nach Dossena.

Gruppen		Gruppen der Kinder							
Vater	Mutter	O		A		B		AB	
		S	T	S	T	S	T	S	T <sup>1)</sup>
O	O	16	14						
O	A	5	3	7	15				
A	O	6	5	10	6				
A	A		1	6	7				
A	B			2	2	3	2		
B	A	1		2	2	2			
B	B	1				3			
O	B	2	1			2	1		
B	O		3			2	2		
O	AB		1		1	1	1		
AB	O		1		1		1		
A	AB			2			1		
AB	A			1	2				
B	AB					1	1		
AB	B						1		

<sup>1)</sup> S = Sohn, T = Tochter.

Dossena hat noch weitere 100 Fälle untersucht, sie aber nur summarisch publiziert; ich werde diese Zahlen später bei Berührung der Frage, inwieweit der Vater oder die Mutter einen größeren Einfluß auf die Gruppe des Kindes haben, angeben.

Im folgenden gebe ich die Statistik in der Form an, die hoffentlich bei späteren Arbeiten berücksichtigt wird, und die den Genetikern eine größere Einsicht in das serologische Material gewähren wird, und zwar unter Angabe der Gruppen der Eltern und des Geschlechtes der Kinder. Die Stammbäume von Fr. Plüss<sup>1)</sup> sind auseinandergenommen, so daß z. B., wenn eine Tochter selbst Mutter ist, so findet sie sich doppelt, und zwar einmal in der Rubrik ihrer Eltern, das zweite Mal, wo sie selbst als Mutter auftritt. Bei Ottenberg sind die wenigen Kinder weggelassen, wo das Geschlecht nicht angegeben wurde. Bei Staquet unterscheiden sich die Zahlen leicht von den publizierten, da ich auch einige nachträgliche Familien, die Verf. mir brieflich mitteilte, berücksichtigte. Auch das Material von H. und L. Hirszfeld und H. Brokman enthält einige noch nicht publizierte Familien.

Tabelle 10. Vererbung der isoagglutinablen Eigenschaften unter Berücksichtigung des Geschlechtes der Kinder nach Ottenberg, Learmonth, Kirihara, Plüss, Mino, H. und L. Hirszfeld und Brokman, Staquet, Furu-hata<sup>2)</sup>, Tschida, Kishi, Laurence H. Snyder.

Eltern: $O \times O$ .										
	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		O		A		B		AB		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
	14	1								Ottenberg
	17	1								
	22	1	3							
	25	1								
	26	1								
	39		1							
	40	1	1							
	40a	1	1							
	50		1							
	50a		2							
	53	1	1							
	59	1								
zusammen	12	11	10							

<sup>1)</sup> Bei der Numerierung behalte ich die Nummern von Fr. Plüss, die den ganzen Familienstammbäumen entsprechen, und füge die Buchstaben *a*, *b*, *c* bei, um die einzelnen Ehepaare zu unterscheiden.

<sup>2)</sup> Anmerkung bei der Korrektur. Inzwischen sind noch größere Untersuchungsreihen von Furu-hata, Tschida und Kishi in einer japanischen Zeitschrift erschienen. deren Titer ich nicht lesen kann, wo aber die Stammbäume mit lateinischen Buchstaben aufgezeichnet sind, so daß ich sie wiedergeben kann, außerdem eine Arbeit von Snyder an 200 Familien. Snyder publizierte nur eine Zusammenstellung, stellte mir aber liebenswürdig seine Stammbäume zur Verfügung. In der japanischen Arbeit finde ich noch eine Zusammenstellung einiger Familien von Furnichi, die ich ebenfalls wiedergebe. Dank der Liebenswürdigkeit des Verlages konnten diese Tabellen noch Berücksichtigung finden,

Eltern: Vater O, Mutter O (Fortsetzung.).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		O		A		B		AB		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
	1		1							Learmonth
	3	1								
	7	2	1							
	10	3	1							
	12		1		1					
	13		2							
	33		2							
	36		2							
	31	2								
zusammen	9	8	10		1					
	1		2							Plüss
	1a		2							
	1b	2	1							
	4	1	2							
	5a	2								
	7c	2								
	10c	3	1							
	17a		2							
	21a	2								
	25a	1								
	25b		3							
zusammen	11	13	13							
	10	2								Kirihara
	43	3								
	50	2	3							
	72	1	2							
	82	2	3							
	110	1	1							
zusammen	6	11	9							
	A 13		3							H. und L. Hirszfeld und H. Brokman
	A 14		2							
	A 15	3	2							
	B 3		3							
	B 4	1	1							
	C 13	3	1							
	C 14	2								
	KRZ	1	1							
	SZU	1	1							
	AW	5	4							
zusammen	10	16	18							

Eltern: Vater O, Mutter O (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		O		A		B		AB		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
	2	3	1		2					Mino
	5	2								
	9	1	1							
	24	2	2							
	25		2							
	36	2								
	37	2			3					
	56		3							
	59	1	1							
	64	1	1							
	66	2	1							
	81	2	1							
zusammen	12	18	13		5					
	1	5	1							Staquet
	2	4	2							
	3	4	2							
	4	2	2							
	5		3							
	6		3							
	7	1	1							
	8		1							
	9		4		1					
zusammen	9	16	19		1					
	1	5								T. Furuhata, K. Tehida und T. Kishi
	2	1	1							
	3	1								
	4	1								
	5	1								
	6	1								
zusammen	6	10	1							
	10	4	3							Laurence H. Snyder
	16	2	1							
	17	1	1							
	21	1	1							
	24	1	1							
	25	1	1							
	31	1	1							
	35	2	2							
	37	3	2							
	42	1	2							
	46	3	1							
	49	4	1							
	61	4	3							
	68	3								
	73	3	2							
	74	1	4							
Seite:	16	35	26							

Eltern: Vater O, Mutter O (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		O		A		B		AB		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
Übertrag:	16	35	26							Laurence H. Snyder
	75	2	1							
	82		4							
	97	1								
	100	2	1							
	102	1	3							
	103	3	2							
	107	1	2							
	108	1	2							
	111	2	1							
	113		1							
	117	1	3							
	122	1	2							
	123	4	3							
	124	2	3							
	126	2	2							
	132	1	1							
	136	1	2							
	144	3								
	147	1	3							
	150	1	2							
	152	1	2							
	154	2	1							
	164	2	1							
	188	2	1							
	193	1	1							
	195	1	2							
	198	1								
	199	1	3							
zusammen	44	76	75							

Eltern: Vater O, Mutter A.

	3	2	1	1						Ottenberg
	6				2					
	9		1							
	10	1								
	27				1					
	29	1	2	1	1					
	35	1	1							
	64		1	1	1					
zusammen	8	5	6	3	5					
	4				2					Learmonth
	11	1	2	1	3					
	14	1	1	1	2					
	27	1		1	1					
	34		1	1	1					
	37				2					
zusammen	6	3	4	6	9					

## Eltern: Vater O, Mutter A. (Fortsetzung.)

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		O		A		B		AB		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
	6a		1	2						Plüss
	6c			2						
	6d		2	2						
	8a	2	1	4						
	10a			3	2					
	11	2	2		2					
	12a I		1	1						
	13c				1					
	15c			3						
	35a				1					
	40c			2						
zusammen	11	4	7	19	6					
	2	1								Kiriwara
	5	1		3	1					
	27			2	2					
	45		1							
	55		2	1						
	75	1								
	90	4	1							
	92		1							
zusammen	8	7	5	6	3					
	A 3			2	2					H. u. L. Hirszfeld und H. Brokman
	A 4	1	1	1	2					
	A 7	1		1						
	A 8	1			2					
	C 5	1	2		2					
	C 6			2						
	C 8				2					
	C 9				2					
	C 10	1			2					
	C 18				1					
	GOLD			1	1					
zusammen	11	5	3	7	16					
	6	1	1	3	1					Mino
	23			1	2					
	28				2		1		1	
	35	1			1					
	39		1							
	41			1	3					
	43			1	1					
	45			1	1					
	52	1	2							
	76				1					
	78		1		1					
	83	2	2							
zusammen	12	5	7	7	13		1		1	

Eltern: Vater O, Mutter A (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		O		A		B		AB		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
	20		4	5	1					Staquet
	21	1	2	2	5					
	22	1	2	2	4					
	23			4	2					
	24			2	3					
	25	1	1	2	1					
	26	1	2		2					
	27				4					
	28	1	1	1						
	29	1			1					
	30		1	1						
	31				2					
zusammen	12	6	13	19	25					
	7				1					T. Furuhashi, K. Tehida und T. Kishi
	8		1			1				
	10				3					
	11				1			1		
	16	1	1		1					
	17	1	1		1					
	21		1							
	23	2			1					
	24			1						
	27				1					
zusammen	10	4	4	1	9	1		1		
	9		1	1						Laurence H. Snyder
	11	1	1		1					
	13				1					
	15	1	2							
	38			2	1					
	41		1		2					
	43		1	3	3					
	45	2		1	3					
	58	1	1	1	2					
	64	3	1		2					
	66			2						
	70		3	1	1					
	77		2	1	1					
	80	1	1	2	3					
	83			1						
	84	2		1	2					
	94			2	3					
	95				2					
	105		1	2	2					
	115			1	1					
	119		1	2	1					
	131		1	1	1					
	133		1	1	1					
	142			2	1					
	146	2		1	2					
	157			2	3					
Seite:	26	13	18	30	39					

Eltern: Vater *O*, Mutter *A* (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		<i>O</i>		<i>A</i>		<i>B</i>		<i>AB</i>		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
Übertrag:	26	13	18	30	39					Laurence H. Snyder
	158		1	2	1					
	164			3	3					
	165	2	1	1	3					
	167			1						
	169		1		2					
	171	1		1	2					
	180			1	3					
	185	1								
zusammen	34	17	21	39	53					

Eltern: Vater *A*, Mutter *O*.

	8			1	1					Ottenberg
	15			1						
	20			1	1					
	28		1		2					
	30				1					
	47		4		1					
	66	1	1		1					
	67	1								
zusammen	8	2	6	2	7					
	8			1						Learmonth
	16		1		3					
	17			1	2					
	19			2	2					
	22			1						
	24			1						
	25				2					
	32				2					
zusammen	8		1	6	11					
	6e	1			1					Plüss
	6aI	1			1					
	7		1	2						
	8b	2	2	3	1					
	10b			1	1					
	13b		1							
	14			1						
	14a	1	1							
	15b		1							
	16a	1		1	1					
	19		1	2	1					
	22a	1	1		1					
	23a		1		1					
	29b				1					
	30		1	2	1					
	30a		1							
	30c			1	1					
	31aI		1	1	1					
Seite:	18	7	12	14	12					



Eltern: Vater A, Mutter O (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		O		A		B		AB		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
Übertrag:	18	7	12	14	12					Plüss
	32				1					
	38			1		1				
	38a		1	1						
	38c	2	1							
	38d2			1	1					
	40d				1					
40g				1						
zusammen	25	9	14	18	15	1				
Übertrag:	19	1		1						Kirihara
	34	2	1							
	36	2			1					
	40	1	1		2					
	59	1	1							
	62	1	1	3						
	77	3								
	97			1	1					
	100	1		1						
	101		1	1						
	107	1	3	1						
	119			1						
	127			2						
	134		1	1						
zusammen	14	13	9	12	4					
Übertrag:	A 5				1					Hirszfeld und Brokman
	A 6	2								
	A 16		1		1					
	B 5		1	1						
	C 4		1	1						
	C 7			1	2					
	Dab	1		1	1					
	Kon		1							
Myd	1		1							
zusammen	9	4	4	5	5					
Übertrag:	3	1		1						Mino
	4	1	1	1	1					
	7	2								
	10	1	1		1					
	11	1	1	1						
	12	1			1					
	16				1	1	1		1	
	20				2					
	21							1		
	27		1	1	1					
	46			2	1					
	48	1		2						
Seite	12	8	4	8	8	1	1	1	1	

Eltern: Vater *A*, Mutter *O* (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser		
		<i>O</i>		<i>A</i>		<i>B</i>		<i>AB</i>				
		S	T	S	T	S	T	S	T			
Übertrag:	12	8	4	8	8	1	1	1	1	Mino		
	49			3	1							
	54	2										
	55		1		1							
	70			2								
	71		2									
	72		1		1							
	73		2	2	1							
	75		1						1			
	82	2	1	2	1							
	85		2		1							
86			2									
zusammen	23	12	14	19	14	1	1	1	2			
	32			5	2					Staquet		
	33	2	2	2	1							
	34		2	1	4							
	35		2	1	2							
	36	2	2	1								
	37	2		1								
	38	1	1	1								
	39	1	1									
	40	1	1									
	41	1	1									
	42	1										
	43		1									
	zusammen	12	11	13	12	9						
		10	1			1						T. Furuhata, K. Tchida und T. Kishi
12		1			1							
13			1	1								
14			3	1	1							
15		2		1								
18		2		2								
19		1	2		1							
20			1		2							
22					2							
25			1									
26				1	1							
28					1							
zusammen	12	7	8	6	10							
	5		1	1						Laurence H. Snyder		
	18	1			1							
	23	1	2	1	2							
	27				1							
	28			1	2							
	29				1							
Seite:	6	2	3	3	7							

Eltern: Vater A, Mutter O (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		O		A		B		AB		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
Übertrag:	6	2	3	3	7					Laurence H. Snyder
	36			1						
	39	2	3	1	1					
	48	3	1		2					
	56	1		2						
	57		1	2	2					
	71			3	2					
	72				3					
	76			2	2					
	86		2	2	1					
	89	2		1	2					
	92	2		1						
	109			1						
	112	1		1	3					
	120		1	1	1					
	128	1			2					
	134	1		1	2					
	137		1	3	1					
	139		1	2	1					
	140	2								
	149			2	1					
	155		1	1	1					
	156	1	1							
	163	1	1		1					
	174	1			1					
	175	4								
	179	1	1							
	183	1		1	2					
	184	2	1	1	2					
	186		1	1						
	191	1	1	2	1					
	194			1	2					
	197				1					
	200	1	1	1	2					
zusammen	39	30	21	37	46					

Eltern: Vater A, Mutter A.

	12			1						Ottenberg
	19			2						
	31				1					
	33			2	1					
	41	1			1					
	52	1								
	62	1	1		1					
	62 <sup>a</sup>			1						
	61			1	1					
zusammen	9	3	1	7	5					

## Eltern: Vater A, Mutter A (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		O		A		B		AB		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
	2			1	1					Learmonth
	5		1		1					
	6			2						
	15				2					
	26			1						
	30			2						
	40			2						
zusammen	7		1	8	4					
	6b			3						Plüss
	7a			4	2					
	7d		1	1	1					
	13cl				1					
	23b	1	2							
	24a		1	1	1					
	28a			1	1					
	31c			1	1					
	31d		1	2	2					
	34			1	2					
	39a	1								
	40f		1		1					
zusammen	12	2	6	14	12					
	4				1					Kirihara
	8			1	2					
	11			2	1					
	12			2						
	15		1	1	1					
	28			1	3					
	53			2						
	61			1	2					
	71			5	1					
	103			2	1					
	106			1						
	112		1	1	1					
	113			1						
	132			2	1					
	133			2						
	137			2	1					
zusammen	16		2	26	15					
	A 1	2		4	1					H. u. L. Hirszfeld und H. Brokman
	A 2			1	1					
	B 1				1					
	C 1				2					
	C 2				2					
	C 3			1						
	C 18		1							
	SK			1	1					
	PRZ			2	3					
zusammen	9	2	1	9	11					

Eltern: Vater A, Mutter A (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		O		A		B		AB		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
	14			1	1					Mino
	15			1	3					
	19			1						
	30	1		2						
	38				3					
	40				3					
	42	1		1						
	60	1		1	2					
	61	1		2						
	62			1	1					
	63			1	3					
	87		2		2					
zusammen	12	4	2	11	18					
	10			1	5					Staquet
	11			2	1					
	12				2					
	13				2					
	14	2	1	5	2					
	15		2	2	3					
	16	1	1	1	2					
	17		2	1	1					
	18	1		1						
	19	1			1					
zusammen	10	5	6	12	19					
	29	2		1						T. Furuhata, K. Tehida und T. Kishi
	30		1	2						
	31	1		1						
	32	1			1					
	33		1	1	1					
	34			1	2					
	35				1					
	36				2					
	37			1						
	38			2	2					
zusammen	10	4	2	9	9					
	2	3		1						Laurence H. Snyder
	3			3	2					
	6			1						
	22			2	3					
	30	1			2					
	33			2	3					
	40			3	1					
	52			2	1					
	54	2	1	1	1					
	62	1		2	1					
	63			2	2					
	67			2	2					
	87				1					
Seite:	13	7	1	21	19					

## Eltern: Vater A, Mutter A (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		O		A		B		AB		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
Übertrag:	13	7	1	21	19					Laurence H. Snyder
	88			2						
	91			1	2					
	93		1	2						
	98			1	2					
	110			2	2					
	116			2						
	118			2	1					
	125	1	1	1						
	127			2	1					
	130			2						
	143			1	2					
	145	1	1	2	1					
	151			1						
	159			1	2					
	170			2	1					
	173			2	1					
	178			1	2					
	182	1	1	2	2					
190				1						
zusammen	32	10	5	50	39					

## Eltern: Vater O, Mutter B.

	18	1								Ottenberg
	36	1								
	37		1							
	37a	1					1			
	54					2				
	56		1			1				
zusammen	6	3	2			3	1			
	20		2							Learmonth
	35		1				1			
zusammen	2		3				1			
	40a					1				Plüss
zusammen	1					1				
	1					1	1			Kiriwara
	13	1								
	24		3				1			
	25					2	1			
	37					2				
	38					3	1			
	41	1	1				1			
	44					2	1			
	46						1			
	47					1	3			
Seite:	10	2	4			11	10			

Eltern: Vater *O*, Mutter *B* (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		<i>O</i>		<i>A</i>		<i>B</i>		<i>AB</i>		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
Übertrag:	10	2	4			11	10			Kiri-hara
	58					2				
	73	2								
	57	1				1				
	74	2				1				
	109	1				1	2			
	125		1				1			
	93	1	1			2				
zusammen	17	9	6			18	13			
	A 9		1							H. u. L. Hirszfeld sowie H. Brokman
	A 10		1			1				
	B 12					2				
	B 6	1	1							
	C 10	1	1			1				
	C 12		1				1			
	C 16		1				1			
	KR SZN		3			1				
zusammen	9	2	9			5	2			
	50	1	1				1			Mino
	51		1			1				
	57	1					1			
zusammen	3	2	2			1	2			
	44	2	3				1			Staquet
	45	1				1	2			
	46					1	2			
	47		1			1	1			
	48		2							
zusammen	5	3	6			3	6			
	39					1	1		1	T. Furu-hata, K. Tehida und T. Kishi
	40	1								
	41		1			1				
	43		1			2				
zusammen	4	1	2			4	1		1	
	1		1				1			Laurence H. Snyder
	4	2								
	8					1	1			
	12	1	2				1			
	14	1	1							
	26	1					2			
	138					1	1			
	141		1			2	1			
	148	1				1	1			
	153					1	1			
	166	1				2	2			
	176					1	1			
	187		1				1			
zusammen	13	7	6			9	13			

Eltern: Vater *B*, Mutter *O*

	Nr.	Gruppe der Kinder								Verfasser
		<i>O</i>		<i>A</i>		<i>B</i>		<i>AB</i>		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
	5	2				2				Ottenberg
	11	1					2			
	23							2		
	38					1				
	48							1		
	56a					1				
zusammen	6	3				4	3			
	21					1	2			Learmonth
zusammen	1					1	2			
	25a 1		2				1			Plüss
	25a 4						1			
	26a	2	5			1	1			
	29a 2		1			1				
	31a 2	1				1				
	38d	1				1	1			
zusammen	6	4	8			4	4			
	16						1			Kirihara
	17					1	1			
	31	1	1			4				
	39					1	1			
	52					2	1			
	85					1	1			
	89	2				1				
	94	1	1			2				
	96		2							
	108						1			
	121		1							
	136					2				
zusammen	12	4	5			14	6			
	C 19		1			1		1		H. u. L. Hirszfeld und H. Brokman
zusammen	1		1			1		1		
	17	2								Mino
	47		2							
	65	1	3				2			
	68	1				1	1			
zusammen	4	4	5			1	3			
	49	1	1							Staquet
	50	2	1			1	3			
zusammen	2	3	2			1	3			
	42	2	2				1			T. Furuhata, K. Tchida, T. Kishi
	42						1			
zusammen	2	2	2				2			



Eltern: Vater *B*, Mutter *O* (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		<i>O</i>		<i>A</i>		<i>B</i>		<i>AB</i>		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
	34	2				1	1			Laurence H. Snyder
	50	1				1	2			
	59					1	1			
	79		1			2	1			
	96	1	1			1	1			
	129	1	2			1	1			
	177	1				1	1			
	196	1				2	1			
	160	1				1				
zusammen	9	8	4			10	9			

Eltern: Vater *B*, Mutter *B*.

	16	1								Ottenberg
	32					1	1			
	55					1	3			
zusammen	3	1				2	4			
	9					1	4			Kiri-hara
	22					2	3			
	51					1				
	76					6				
	88	1	1			3	3			
	98	1	1			1	2			
	129					1				
	130						2			
zusammen	8	2	2			15	14			
	69					1	2			Mino
zusammen	1					1	2			
	45						3			T. Furu-hata, K. Tehida und T. Kishi
	46					1	2			
	47					1	4			
	48		5			2				
	49					3	1			
	50						2			
	51					1				
	52					3				
	53					1				
	54					3	1			
zusammen	10		5			15	13			
	44					3	2			Laurence H. Snyder
	53					1	4			
	121					1	1			
zusammen	3					5	7			

Eltern: Vater A, Mutter B.

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		O		A		B		AB		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
	34	1					1	1		Ottenberg
zusammen	1	1					1	1		
	39						1		2	Learmonth
zusammen	1						1		2	
	27	1			3	2	2			Plüss
	29a				1	3				
	30a			1					1	
	31b				1					
zusammen	4	1		1	5	5	2		1	
	18			1					1	Kirihara
	49				1		1		2	
	60			1			1			
	79	1		1	5					
	95			1				1		
	123								1	
zusammen	6	1		4	6		2	1	4	
	C 17			1						H. u. L. Hirszfeld und H. Brokman
	Lak				1					
	Mis			1		1				
	Wen							1	1	
zusammen	4			2	1	1		1	1	
	31	1	2			1		1		Mino
	67		1		1					
	79			1		1				
	89			2						
zusammen	4	1	3	3	1	2		1		
	55	1						1		T. Furuhata, K. Tchida und T. Kishi
	59	1		1					1	
	60		1	1		1				
	61	1								
	63			1		1				
	64			1		1	1			
	65				1					
	67				2					
	71								1	
	72							1		
zusammen	10	3	1	4	3	3	1	2	2	
	47		1	1		1	1			Laurence H. Snyder
	55		1	1				1	1	
	65			1		1	1		2	
	69		2	1			1	1		
	78		1			1	1			
	85			2	1		1	1		
	104		1		1	1				
	114		1	1				1		
	162			1					1	
	189			1	1	2			1	
zusammen	10		7	9	3	6	5	4	5	

Eltern: Vater *B*, Mutter *A*.

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		<i>O</i>		<i>A</i>		<i>B</i>		<i>AB</i>		
		<i>S</i>	<i>T</i>	<i>S</i>	<i>T</i>	<i>S</i>	<i>T</i>	<i>S</i>	<i>T</i>	
	49					1				Ottenberg
	65	1					1			
zusammen	2	1				1	1			
	26a 1						1			Plüss
	30b								1	
	35b			1	1					
zusammen	3			1	1		1		1	
	14						1			Kirihara
	21					1	2	1		
	48		1	1	1					
	64							2		
	91	1		1			1			
	102			1				1		
	105							1		
	111							3	3	
	114					1		1		
	118			2						
	129		1							
zusammen	11	1	2	5	1	2	4	9	3	
	A 11					2		1	2	H. u. L. Hirszfeld und H. Brokman
	A 17			1						
	SZK	1		1	1					
	Vojech	1		1	1					
zusammen	4	2		3	2	2		1	2	
	13		1				2			Mino
	22			1	1					
	32		2							
	34							1	2	
	44	1						1	1	
	58					1				
	77				1					
	80						2	1	4	
	90			1						
zusammen	9	1	3	2	2	1	4	3	7	
	56	1		1						T. Furuhata, K. Tchida und T. Kishi
	57	1				1				
	58	1				1				
	62			1		1				
	66			1						
	68			1					1	
	69					1	1			
	70					1			1	
	73							2	1	
zusammen	9	3		4		5	1	2	3	
	19							1	1	Laurence H. Snyder
	32	1		1					1	
	90				1	2			1	
	99							2	2	
Seite:	4	1		1	1	2		3	5	

Eltern: Vater *B*, Mutter *A* (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		<i>O</i>		<i>A</i>		<i>B</i>		<i>AB</i>		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
Übertrag:	4	1		1	1	2		3	5	Laurence H. Snyder
	105					1		1		
	168							2	3	
	181	1			1					
zusammen	7	2		1	2	3		6	8	

Eltern: Vater *O*, Mutter *AB*.

	46			1	2	1				Ottenberg
zusammen	1			1	2	1				
	23							1	1	Learmonth
	29							4	2	
	38								4	
zusammen	3							5	7	
	31a			1	2	1	3			Plüss
	32			1	1		1			
	33						1			
	38a 2	1					1			
	39b 1							1		
zusammen	5	1		2	3	1	6	1		
	7			1						Kirihara
	20						1			
	63			1	1	1	1			
	117			1	2	1	1	1		
	122			2	1	1	1			
zusammen	5			5	2	4	4	1		
	1				1			2		Mino
	8				1	1				
	84				1					
zusammen	3				3	1		2		
	51	5	3	4	4			1		Staquet
zusammen	1	5	3	4	4			1		
	74					3	1			T. Furuhata, K. Tehida und T. Kishi
	77				2					
	78				1	1				
	79			1	3	1				
zusammen	4			1	6	5	1			
	24				1				2	Furnihi, zit. nach Furuhata
	26									
	37				1	1				
	43		1		1		1			
	56	1		1						
	94				1		1			
zusammen	6	1	1	1	4	1	2		2	
	7			2	1	2				Laurence H. Snyder
	20				1	1				
	192			1	1	2	1			
zusammen	3			3	3	5	1			

Eltern: Vater *AB*, Mutter *O*.

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		<i>O</i>		<i>A</i>		<i>B</i>		<i>AB</i>		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
	7			2		3	1			Ottenberg
zusammen	1			2		3	1			
	34a 35d	1		1						Plüss
zusammen	2	1		1	2		1			
	138			1	1					Kirihara
zusammen	1			1	1					
	C15 Kra				2					H. u. L. Hirszfeld und H. Brokman
zusammen	2				2	1				
	53				2	1	2			Mino
zusammen	1				2	1	2			
	56			1		1	1			Staquet
zusammen	1			1		1	1			
	75			1			1			T. Furu-hata, K. Tehida und T. Kishi
	76				1		1			
	80			1	1		1			
	81						1			
	82			2	1		1			
	83				1		1			
zusammen	6			4	4		6			
	53					1				Furnihi, zit. nach Furu-hata
	62					1				
	84			2	1	1				
zusammen	3			2	1	3				
	51			1	1	1	2			Laurence H. Snyder
	135			1	1	2	2			
zusammen	2			2	2	3	4			

Eltern: Vater *AB*, Mutter *A*.

	2			1				1		Ottenberg
	45				1					
zusammen	2			1	1			1		
	29 a				1					Plüss
zusammen	1				1					
	42				1	1	1	1		Kirihara
	56			2		1		1		
	69			1						
zusammen	3			3	1	2	1	2		
	Jaw.			2			2			H. u. L. Hirszfeld und H. Brokman
zusammen	1			2			2			

Eltern: Vater *AB*, Mutter *A* (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		<i>O</i>		<i>A</i>		<i>B</i>		<i>AB</i>		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
	29				2					Mino
zusammen	1				2					
	53			2	1			1	2	Staquet
	54			1	2	1		1		
	55			3						
zusammen	3			6	3	1		2	2	
	84				1		1			T. Furuhata, K. Tchida und T. Kishi
	85				2		2	1		
	86			1						
	87			2					2	
	91			1				1		
zusammen	5			4	3		3	2	2	
	81			1	1		1	1		Laurence H. Snyder
	172			1	1	1			1	
zusammen	2			2	2	1	1	1	1	

Eltern: Vater *A*, Mutter *AB*.

	13				1					Ottenberg
	60				1					
zusammen	2				2					
	9				2			1	1	Learmonth
	18							1		
	28	1		1						
zusammen	3	1		1	2			2	1	
	30				1				1	Plüss
zusammen	1				1				1	
	6	1								Kirihara
	32					1		2		
	35					2	1	2		
	70			1				1		
	120			1						
zusammen	5	1		2		3	1	5		
	Les. Jaki- merin				1					H. u. L. Hirszfeld und H. Brokman
zusammen	2			1	1	2		1	2	
	18			2	1					Mino
	26			1						
	33				2	1	2			
	74				1			2		
zusammen	4			3	4	1	2	2		
	52				1	3		2	1	Staquet
zusammen	1				1	3		2	1	

Eltern: Vater *A*, Mutter *AB* (Fortsetzung).

	Nr.	Gruppen der Kinder								Verfasser
		<i>O</i>		<i>A</i>		<i>B</i>		<i>AB</i>		
		S	T	S	T	S	T	S	T	
	88				1			1		T. Furuhata, K. Tchida und T. Kishi
	89			1		1	1	1	2	
	90				1				1	
	92			1				1		
zusammen	4			2	2	1	1	3	3	
	60				2			1	1	Laur. H. Snyder
zusammen	1				2			1	1	

Eltern: Vater *AB*, Mutter *B*.

	1							1		Ottenberg
zusammen	1							1		
	3							1		Kirihara
	65					1	1	1	1	
	67				1			1	1	
	104					1				
	126		1			2	3		1	
	135					1				
zusammen	6		1		1	5	4	3	3	
	93			1	3	1			1	T. Furuhata, K. Tchida und T. Kishi
	95					2	1		2	
	99			1	1			1		
	100							1		
zusammen	4			2	4	3	1	2	3	

Eltern: Vater *B*, Mutter *AB*.

	88					1				Mino
zusammen	1					1				
	94			1		3			2	T. Furuhata, K. Tchida und T. Kishi
	96							2		
	97				1	2	1		1	
	98						1		1	
zusammen	4			1	1	5	2	2	4	
	101						1	1	1	Laur. H. Snyder
zusammen	1						1	1	1	

Eltern: Vater *AB*, Mutter *AB*.

	39b							2	2	Plüss
zusammen	1							2	2	

Tabelle 11. Übersichtstabelle der Vererbung isoagglutinabler Substanzen nach Ottenberg, Learmonth, Frl. Plüss, Kiri-hara, Mino, H. und L. Hirszfeld, H. Brokman, Furuhata, Tchida, Kishi und Laurence H. Snyder.

Elterngruppe		Zahl der Fam.	Gruppen der Kinder								Zahl der Kinder	Verfasser	
			O		A		B		AB				
V	M		S	T	S	T	S	T	S	T			
O	O	12	11	10								21	Ottenberg
		9	8	10		1						19	Learmonth
		6	11	9								20	Kiri-hara
		11	13	13								26	Plüss
		12	18	13		5						36	Mino
		10	16	18								34	H. u. Br.
		9	16	19		1						36	Staquet
		6	10	1								11	Furuhata usw.
		44	76	75								151	Snyder
zusammen		119	179	168		7					354		
O	A	8	5	6	3	5						19	Ottenberg
		6	3	4	6	9						22	Learmonth
		8	7	5	6	3						21	Kiri-hara
		11	4	7	19	6						36	Plüss
		12	5	7	7	13		1			1	34	Mino
		11	5	3	7	16						31	H. u. Br.
		12	6	13	19	25						63	Staquet
		10	4	4	1	9	1			1		20	Furuhata usw.
		34	17	21	39	53						130	Snyder
zusammen		112	56	70	107	139	1	1	1	1	376		
A	O	8	2	6	2	7						17	Ottenberg
		8	1	1	6	11						18	Learmonth
		14	13	9	12	4						38	Kiri-hara
		25	9	14	18	15	1					57	Plüss
		23	12	14	19	14	1	1	1	2		64	Mino
		9	4	4	5	5						18	H. u. Br.
		12	11	13	12	9						45	Staquet
		12	7	8	6	10						31	Furuhata usw.
		39	30	21	37	46						134	Snyder
zusammen		150	88	90	117	121	2	1	1	2	422		
A	A	9	3	1	7	5						16	Ottenberg
		7		1	8	4						13	Learmonth
		16		2	26	15						43	Kiri-hara
		12	2	6	14	12						34	Plüss
		12	4	2	11	18						35	Mino
		9	2	1	9	11						23	H. u. Br.
		10	5	6	12	19						42	Staquet
		10	4	2	9	9						24	Furuhata usw.
		32	10	5	50	39						104	Snyder
zusammen		117	30	26	146	132					334		
O	B	6	3	2			3	1			9	Ottenberg	
		2		3				1			4	Learmonth	
		17	9	6			18	13			46	Kiri-hara	
		1					1				1	Plüss	
3	2	2			1	2				7	Mino		
Seite:		29	14	13			23	17			67		



Tabelle 11 (Fortsetzung).

Elterngruppe		Zahl der Fam.	Gruppen der Kinder								Zahl der Kinder	Verfasser
			O		A		B		AB			
			S	T	S	T	S	T	S	T		
Übertrag:		29	14	13			23	17			67	
		9	2	9			5	2			18	H. u. Br.
O	B	5	3	6			3	6			18	Staquet
		4	1	2			4	1		1	9	Furuhata usw.
		13	7	6			9	13			35	Snyder
zusammen		60	27	36			44	39		1	147	
		6	3				4	3			10	Ottenberg
		1					1	2			3	Learmonth
		12	4	5			14	6			29	Kirihara
B	O	6	4	8			4	4			20	Plüss
		4	4	5			1	3			13	Mino
		1		1			1		1		3	H. u. Br.
		2	3	2			1	3			9	Staquet
		2	2	2				2			6	Furuhata usw.
		9	8	4			10	9			31	Snyder
zusammen		43	28	27			36	32	1		124	
		3	1				2	4			7	Ottenberg
B	B	8	2	2			15	14			33	Kirihara
		1					1	2			3	Mino
		10		5			15	13			33	Furuhata usw.
		3					5	7			12	Snyder
zusammen		25	7	7			38	40			88	
		1	1					1	1		3	Ottenberg
		1						1		2	3	Learmonth
		6	1		4	6		2	1	4	18	Kirihara
A	B	4	1		1	5	5	2		1	15	Plüss
		4	1	3	3	1	2		1		11	Mino
		4			2	1	1		1	1	6	H. u. Br.
		10	3	1	4	3	3	1	2	2	19	Furuhata usw.
		10		7	9	3	6	5	4	5	39	Snyder
zusammen		40	7	11	23	19	17	12	10	15	114	
		2	1				1	1			3	Ottenberg
		11	1	2	5	1	2	4	9	3	27	Kirihara
B	A	3			1	1		1		1	4	Plüss
		9	1	3	2	2	1	4	3	7	23	Mino
		4	2		3	2	2		1	2	12	H. u. Br.
		9	3		4		5	1	2	3	18	Furuhata usw.
		7	2		1	2	3		6	8	22	Snyder
zusammen		45	10	5	16	8	14	11	21	24	109	
		1			1	2	1				4	Ottenberg
		3							5	7	12	Learmonth
O	AB	5			5	2	4	4	1		16	Kirihara
		5	1		2	3	1	6	1		14	Plüss
		3			3	1			2		6	Mino
		1	5	3	4	4			1		17	Staquet
Seite:		18	6	3	12	14	7	10	10	7	69	

Tabelle 11 (Fortsetzung).

Elterngruppe		Zahl der Fam.	Gruppen der Kinder								Zahl der Kinder	Verfasser
			O		A		B		AB			
			S	T	S	T	S	T	S	T		
Übertrag		18	6	3	12	14	7	10	7	69		
O	AB	4			1	6	5	1		13	Furuhata usw.	
		6	1	1	1	4	1	2		12	Furnihi	
		3			3	3	5	1		12	Snyder	
zusammen		31	7	4	17	27	18	14	10	9	106	
		1			2		3	1		6	Ottenberg	
		1			1	1				2	Kirihara	
		2	1		1	2		1		5	Plüss	
		1			2	1	2			5	Mino	
AB	O	2			2	1				3	H. u. Br.	
		1			1	1	1			3	Staquet	
		6			4	4		6		14	Furuhata usw.	
		3			2	1	3			6	Furnihi	
		2			2	2	3	4		11	Snyder	
zusammen		19	1		13	14	12	15		55		
		2			1	2				2	Ottenberg	
		3	1		1	2			2	7	Learmonth	
		5	1		2		3	1	5	12	Kirihara	
		4			3	4	1	2	2	12	Mino	
		1			1	1				2	Plüss	
		2			1	1	2		1	2	H. u. Br.	
		1			1	1	3		2	7	Staquet	
		4			2	2	1	1	3	12	Furuhata usw.	
		1			2	2			1	4	Snyder	
zusammen		23	2		9	15	10	4	16	9	65	
		2			1	1			1	3	Ottenberg	
		3			3	1	2		2	9	Kirihara	
		1			1	1				1	Plüss	
		1			2	2				2	Mino	
		1			2	3	1	2		4	H. u. Br.	
		3			6	3	1		2	14	Staquet	
		5			4	3		3	2	14	Furuhata usw.	
		2			2	2	1	1	1	8	Snyder	
zusammen		18			18	13	4	7	8	5	55	
		1							1	1	Ottenberg	
AB	B	6		1		1	5	4	3	3	17	Kirihara
		4			2	4	3	1	2	3	15	Furuhata usw.
zusammen		11		1	2	5	8	5	6	6	33	
		1					1			1	Mino	
		4			1	1	5	2	2	4	Furuhata usw.	
		1						1	1	3	Snyder	
zusammen		6			1	1	6	3	3	5	19	
AB	AB	1							2	2	4	Plüss

Die vorstehenden Angaben bestätigten demnach die von v. Dungern und Hirszfeld festgestellte Tatsache der Vererbung isoagglutinabler Eigenschaften

des Menschenblutes. Die letzten Tabellen möchte ich in 2 Übersichtstabellen zusammenstellen. Ich bringe die Zahlen unter Berücksichtigung des Geschlechtes der Kinder sowie in einer Zusatztablette prozentual berechnet.

Tabelle 12a. Übersichtstabelle der Vererbung der isoagglutinablen Eigenschaften unter Berücksichtigung der Gruppe des Vaters und der Mutter, des Geschlechtes der Kinder nach Ottenberg, Learmonth, Kirihara, Frl. Plüss, Mino, H. und L. Hirszfeld und H. Brokman, Staquet, Furuhashi, Tchida und Kishi und L. H. Snyder.

Gruppen		Familien- zahl	Gruppen der Kinder							
Vater	Mutter		O		A		B		AB	
			S	T	S	T	S	T	S	T
O	O	119	179	168		7				
O	A	112	56	70	107	139	1	1	1	1
A	O	150	88	90	117	121	2	1	1	2
A	A	117	30	26	146	132				
O	B	60	27	36			44	39		1
B	O	43	28	27			36	32	1	
B	B	25	3	7			38	40		
A	B	40	7	11	23	19	17	12	10	15
B	A	45	10	5	16	8	14	11	21	24
O	AB	31	7	4	17	27	18	14	10	9
AB	O	19	1		13	14	12	15		
A	AB	23	2		9	15	10	4	16	9
AB	A	18			18	13	4	7	8	5
B	AB	6			1	1	6	3	3	5
AB	B	11		1	2	5	8	5	6	6
AB	AB	1							2	2

Tabelle 12b. Dieselbe Tabelle, aber ohne Berücksichtigung des Geschlechtes der Kinder berechnet nach Prozenten.

Gruppen der Eltern		Zahl der Kinder	Gruppen der Kinder							
Vater	Mutter		O		A		B		AB	
			absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
O	O	354	347	98,0	7	2,0				
O	A	376	126	33,5	246	65,4	2	0,5	2	0,5
A	O	422	178	42,1	238	56,3	3	0,7	3	0,7
A	A	334	56	16,7	278	83,2				
O	B	147	63	43,0			83	56,4	1	0,6
B	O	124	55	44,3			68	55,0	1	0,8
B	B	88	10	11,3			78	88,6		
A	B	114	18	15,8	42	37,0	29	25,4	25	22,0
B	A	109	15	13,7	24	22,0	25	23,0	45	41,3
O	AB	106	11	10,4	44	41,5	32	30,1	19	18,0
AB	O	55	1	1,8	27	49,1	27	49,1		
A	AB	65	2	3,0	24	37,0	14	21,5	25	38,4
AB	A	55			31	56,3	11	20,0	13	23,6
B	AB	19			2	10,5	9	47,3	8	42,2
AB	B	33	1	3,0	7	21,2	13	39,4	12	36,4
AB	AB	4							4	100,0
zusammen		2405	883	36,7	970	40,3	394	16,4	158	6,5

Tabelle 13. Zusammenstellung der gesamten Untersuchungen über die Vererbung isoagglutinabler Eigenschaften.

Ehen	Anzahl der Familien	Anzahl der Kinder	Gruppen der Kinder								
			O		A		B		AB		
			absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	
$O \times O$	216	500	493	98,6	7	1,4					
$O \times A$	409	1032	391	37,9	627	60,8	8	0,7	6	0,5	
$A \times A$	182	468	86	18,3	382	81,6					
$O \times B$	148	351	155	44,1	2	0,5	192	54,8	2	0,5	
$B \times B$	33	103	12	11,6			91	88,4			
$A \times B$	135	303	42	13,9	96	31,6	83	27,4	82	27,0	
$O \times AB$	70	202	18	8,9	87	43,1	74	36,6	23	11,3	
$A \times AB$	58	157	3	1,9	76	48,4	31	19,7	47	29,3	
$B \times AB$	26	73	5	6,8	14	19,2	31	42,4	23	31,5	
$AB \times AB$	1	4							4	100,0	
zusammen	1278	3193	1205		1291		510		187		

Betrachtet man die Eltern und die Kinder, die von den verschiedensten Autoren untersucht wurden, als eine Population, so erhalten wir folgende Zahlen:

	O		A		B		AB		Zusammen
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	
Eltern . . . . .	1059	41,4	966	37,7	375	14,6	156	6,1	2556
Kinder . . . . .	1205	37,7	1291	40,4	510	15,9	187	5,8	3193

Ob die geringen Unterschiede in der Gruppenverteilung der Eltern und der Kinder auf Altersunterschieden u. dgl. beruhen oder innerhalb der „physiologischen“ Fehlerquellen liegen, läßt sich nicht sagen.

#### b) Theoretische Betrachtungen über die Vererbung der Blutgruppen.

Die im vorigen Kapitel mitgeteilte Statistik bestätigt demnach unsere Befunde, daß die isoagglutinablen Eigenschaften, die bei den Eltern nachweisbar waren, bei den meisten Kindern auftreten, manchmal aber auch fehlen können, daß sie aber nicht neu erscheinen, falls sie bei den Eltern fehlten. Es wurden nur wenige Fälle mitgeteilt, bei welchen eine bei Eltern fehlende isoagglutinable Eigenschaft bei den Kindern auftrat. Sämtliche Verfasser haben sich daher unsere Formulierung zu eigen gemacht, daß die isoagglutinablen Eigenschaften *A* und *B* sich als dominante Merkmale vererben, denen das Fehlen der Eigenschaft, als recessiv gegenübersteht. Nur ein amerikanischer Forscher, Buchanan, trat gegen die Annahme der Dominanz der Eigenschaften *A* und *B*, seine theoretischen Überlegungen wurden von den amerikanischen Gelehrten (Ottenberg, Snyder) sofort richtiggestellt und zurückgewiesen. Die Objektivität verlangt, daß man alle nichtstimmende Fälle notiert. Folgende Tabelle orientiert über Familien, bei welchen Kinder *A* oder *B* haben, die bei den Eltern fehlten:

Tabelle 14.

Verfasser	Eltern	Gruppe der Kinder <sup>1)</sup>			
		<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>
Buchanan	<i>O</i> × <i>O</i>	4		2	
	<i>O</i> × <i>O</i>	1	1		
	<i>O</i> × <i>O</i>	1			3
	<i>O</i> × <i>A</i>	1	2		1
Learmonth	<i>O</i> × <i>O</i>	1	1		
Weszeckzy	<i>O</i> × <i>A</i>	1		1	
	<i>O</i> × <i>B</i>		1		
Mino	<i>O</i> × <i>O</i>	4	2		
	<i>O</i> × <i>O</i>	2	3		
	<i>O</i> × <i>A</i>	1		2	1
	<i>O</i> × <i>A</i>				1
	<i>O</i> × <i>A</i>		2	1	1
	<i>O</i> × <i>A</i>	1			1
Andreieva Grizewicz	<i>O</i> × <i>A</i>			3	
	<i>O</i> × <i>A</i>				1
	<i>O</i> × <i>B</i>		2		
Fr. Plüss	<i>O</i> × <i>A</i>		1	1	
H. und L. Hirszfeld und Brokman	<i>O</i> × <i>B</i>	1		1	1
Staquet	<i>O</i> × <i>O</i>	4	1		
Furuhata, Tchida und Kishi	<i>O</i> × <i>A</i>		1		1
	<i>O</i> × <i>A</i>	1		1	
	<i>O</i> × <i>B</i>			2	1

Wir sehen demnach, daß in der Gesamtzahl von 3193 Kindern nur 36, also 1,1 %, nicht stimmen, d. h. daß die Eigenschaften *A* und *B* bei Kindern aufgetreten sind, die bei den Eltern nicht nachgewiesen wurden. Inwieweit dies auf mangelhafte Technik <sup>2)</sup>, Illegitimität oder auf Mutation zurückzuführen ist, läßt sich nicht sagen. Hier seien einige Überlegungen der Verfasser mitgeteilt, wie auf statistischem Wege die Gültigkeit des Mendelschen Gesetzes nachgewiesen werden kann.

a) Die Berechnungen von v. Dungern und Hirszfeld.

Von Dungern und Hirszfeld haben, wie erwähnt, angenommen, daß die isoagglutinablen Eigenschaften *A* und *B* unabhängige dominante Merkmale sind, denen das Fehlen dieser Eigenschaften nicht-*A* und nicht-*B* gegenüberstehen, und die also als zwei unabhängige. allelomorphen Paare nach dem Mendelschen Gesetz vererbt werden. Folgende Erbformel (Tab. 15) demonstriert unsere Annahme.

In unserer Betrachtungsweise, die die Eigenschaften *A* und *B* als unabhängige Merkmale auffaßt, müssen wir bei statistischen Überlegungen die Gruppe II und IV als mit der Eigenschaft *A* behaftet betrachten, die Gruppe I und III als „nicht-*A*“ oder „*a*“. Die Gruppe III und IV enthält die Eigenschaft *B*, die Gruppe I und II die Eigenschaft „nicht-*B*“ oder „*b*“. Die Gruppe *O* enthält

<sup>1)</sup> Die Zahlen bedeuten die Anzahl der Kinder. Nichtstimmende Fälle sind fett gedruckt.

<sup>2)</sup> Es wäre wichtig, wenn in Zukunft solche Fälle einer genauen serologischen Analyse unterworfen würden (Bindungsfähigkeit, Anwesenheit der Isoagglutinine u. dgl.). Die Tatsache, daß in sämtlichen Ehen mindestens ein Elter der *O*-Gruppe angehörte, läßt es möglich erscheinen, daß es sich um schwachentwickelte Blutstrukturen handelte, die daher dem Nachweis entgangen sind.

Tabelle 15. Erbformel der isoagglutinablen Substanzen nach v. Dungern und Hirszfeld.

Gruppe	Phänotypus	Genotypus			
I	<i>O</i>	<i>aabb</i>	—	—	—
II	<i>A</i>	<i>AAbb</i>	<i>Aabb</i>	—	—
III	<i>B</i>	<i>BBaa</i>	<i>Bbaa</i>	—	—
IV	<i>AB</i>	<i>AABB</i>	<i>AaBB</i>	<i>AABb</i>	<i>AaBb</i>

nach unserer Annahme die beiden recessiven Eigenschaften „*a*“ und „*b*“. Die Vertreter der Gruppe *A*, wie diejenigen der Gruppe *B* können, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, sowohl homocytot wie heterocytot sein. Im Sinne unserer Auffassung müssen somit Eltern  $A \times B$ , was die Eigenschaft *a* angeht, zusammen mit den Eltern  $A \times O$  betrachtet werden. In beiden Fällen enthält ein Elter die Eigenschaft *A*, der andere „nicht-*A*“ oder „*a*“. Wir haben unser Material unter diesem Gesichtspunkte analysiert und berechnet, wieviel Kinder „ohne *A*“ in Familien  $A \times A$  und  $A \times a$  auftreten können, wobei unter *a* wir den Mangel von *A* verstanden, also die Gruppen *B* und *O*. Wenn alle Vertreter der Gruppe *A* rein wären, also die Erbformel *AA* hätten, so müßten alle Kinder im Sinne der Mendelschen Regel der Gruppe *A* gehören. Falls alle *A* unrein wären (Erbformel *Aa*), so hätten wir in den Familien  $A \times A$  das *a* in 25%, in Familien  $A \times O$  hätten wir *a* in 50%. Die Häufigkeit des Auftretens von *a* bei den Eltern *A* hängt somit davon ab, wieviel Individuen der Gruppe II rein sind. Nun haben v. Dungern und Hirszfeld gefunden, daß 53% *A* 47% *a* (nicht-*A*) gegenüberstehen. Ein solches Verhältnis bleibt, wenn alles nach der Mendelschen Regel verläuft, dann konstant, wenn das Verhältnis der Individuen  $AA : Aa : aa = 9 : 42 : 49$  ist. Man erhält dann in der nächsten Generation wieder dieselben Zahlen: 9 : 42 : 49. Man kann demnach annehmen, daß 4,66 . . . mal soviel *A* unrein ist als rein, wenn die Zahl der „nicht-*A*“ in der Gesamtheit der Bevölkerung ein wenig geringer ist als *A*.

Bei der Berechnung gingen wir empirisch vor. Es wurde bestimmt, was in den nächsten Generationen entsteht, wenn I *AA*, 4 *Aa* und 5 *aa* der Wahrscheinlichkeit gemäß gepaart werden<sup>1)</sup>. Jedes Glied wurde mit sämtlichen anderen vereinigt und festgestellt, wie nach der Mendelschen Regel die 4 Kinder ausfallen müssen. Man erhält dann 36 *AA*, 168 *Aa* und 196 *aa*, also wieder das Verhältnis 9 : 42 : 49. Für die nächste Generation erhält man 36 000 *AA*, 168 000 *Aa* und 196 000 *aa*, also das gleiche Zahlenverhältnis. Wollen wir nun berechnen, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, daß in Mitteleuropa ein Individuum der Gruppe *A* die Erbformel *Aa* hat, müssen wir folgende Gleichung ausführen:

$$AA : Aa = 1 : 4,66 \dots \doteq 1 : \frac{42}{9} = 1 : \frac{14}{3} = 3 : 14.$$

Die Wahrscheinlichkeit demnach, daß ein Individuum der Gruppe *A* rein ist, beträgt  $\frac{3}{17}$ , daß es unrein ist =  $\frac{14}{17}$ . Die Wahrscheinlichkeit, daß in den Familien  $A \times A$  beide Eltern unrein sind, beträgt demnach  $\frac{14}{17} \cdot \frac{14}{17}$ . Wenn beide Eltern *Aa* haben, so muß nach der Mendelschen Regel  $\frac{1}{4}$  der Kinder *aa* haben. Die Wahrscheinlichkeit demnach, daß in Mitteleuropa bei der Paarung von 2 Individuen, die die Blutstruktur *A* enthalten, „nicht-*A*“, d. h. *a* bei den Kindern auftritt, ist demnach:  $\frac{14}{17} \cdot \frac{14}{17} \cdot \frac{1}{4} = 17 : 100$ . Wir haben also 83% *A* zu erwarten, gefunden haben wir 78%.

<sup>1)</sup> Die bequeme Berechnungsweise nach Johannsen siehe Seite 409.

Die Kombination „A“ und „nicht-A“ ist bei den Eltern am häufigsten. Wir hatten 45 solche Fälle. Unter 121 Kindern findet sich die Struktur A im Blute in 79 Fällen = 65%, nicht-A in 42 Fällen = 35%.

Die Zahl, die bei diesen Ehen ( $A \times a$ ) nach der Mendelschen Regel zu erwarten ist, hängt wiederum davon ab, wie viele Menschen, die A im Blute aufweisen, recessiv a im Keimplasma enthalten. Wenn A rein ist (Erbformel AA), sind 100% Aa zu erwarten, wenn A unrein ist (Aa), 50% Aa. Wie schon auseinandergesetzt, können wir annehmen, daß ungefähr  $\frac{1}{7}$  A unrein und  $\frac{3}{7}$  rein sind. Unter 100 Familien müssen demnach  $\frac{3}{7}$  (18%) reines A enthalten,  $\frac{1}{7}$  (82%) unreines (Aa). Wir haben demnach zu erwarten, daß bei den 18% Familien mit reinem A alle Kinder die Struktur A enthalten, dies macht von der Gesamtzahl der Kinder 18%. Da bei den übrigen 82% Familien A unrein ist, so ist hier bei der Kreuzung, wie erwähnt, 50% A zu erwarten. In unserem Falle also  $\frac{3}{2} = 41\%$ . Bei allen Familien sind  $18 + 41\% = 59\%$  A bei den Kindern zu erwarten. Gefunden haben wir 65%.

Für den Bestandteil B haben wir ähnliche Berechnungen angesetzt, nur daß natürlich die Anzahl der B-Individuen (in Europa) geringer und daher B häufiger unrein ist. Wir haben einfachheitshalber angenommen, daß alle B „unrein“ sind.

Lattes hat in seinem Buche das genetische Material aus der Literatur nach unseren Angaben berechnet und die Ergebnisse der Rechnung mit der Realität verglichen. Eine derartige Zusammenstellung hat insofern einen bedingten Wert, als die Anzahl der reinen Fälle je nach der Häufigkeit und Mischungsverhältnissen der Gruppen bei verschiedenen Völkern leicht variiert. Das Material ist aber relativ zahlreich und sei daher wiedergegeben.

Tabelle 16. Zahlenmäßige Verteilung der allelomorphen Paare A und a, B und b in Familien (aus Lattes).

Kombinationen der Eltern	Zahl der Ehen	Kinder A bzw. B		Kinder a bzw. b		Prozente, berechnet nach v. Dungern Hirszfeld
		absolut	%	absolut	%	
A × A (II × II, II × IV, IV × IV)	182	320	80,9	76	19,1	83 A, 17 a
A × a (I × II, I × IV, II × III, III × IV)	432	540	57,7	398	42,3	59 A, 41 a
a × a (I × I, I × III, III × III)	281	13	2,2	558	97,8	100 a
B × B (III × III, III × IV, IV × IV)	41	88	83	18	17	75 B, 25 b
B × b (I × III, I × IV, II × III, II × IV)	274	331	53,4	289	46,6	50 B, 50 b
b × b (I × I, I × II, II × II)	578	24	2	161	98,0	100 b

Da man einfachheitshalber angenommen hat im Sinne unserer Auffassung, daß alle B und  $\frac{1}{7}$  aller A-Fälle unrein sind (was nicht für alle Völker zutrifft), so dürfte die Annäherung der Berechnung mit der Realität eine große sein. Wie erwähnt, haben wir angenommen, daß A und B nicht zu einer Vererbungseinheit zusammentreten: es kommt vor, daß einer der beiden Eltern die Gruppe AB besitzt und trotzdem bei den Kindern A und B getrennt vorkommen. Daß die Strukturen A und B sich nicht ausschließen, zeigen wieder solche Fälle, wo die Kinder AB besitzen, während die beiden Eltern je einen dieser beiden Bestandteile enthalten. Wir haben schon damals bemerkt, daß AB etwas seltener vorkommt, als wir dies nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung erwarteten. Wir haben diesen Unterschied für nicht groß genug gefunden, um

ihm eine Aufmerksamkeit zu schenken, doch werde ich später zeigen, daß diesen geringeren Werten von  $AB$  wahrscheinlich tiefere biologische Ursachen zugrunde liegen.

b) Die Berechnung von Ottenberg.

Der amerikanische Gelehrte Ottenberg hat sein Material in folgender Weise berechnet:

Er fand Gruppe I bei 111 Personen, Gruppe II bei 87 Personen, Gruppe III bei 35 Personen, Gruppe IV bei 12 Personen. Die Zahl der Personen mit  $A$  (II und IV) beträgt demnach 99, die Zahl mit nicht- $A = 146$  (I und III), so daß das Verhältnis ungefähr folgendes ist:

$$A : a = 2 : 3 .$$

Es sei das Problem zu lösen, wie viele Individuen die Erbformel  $AA$  und wie viele  $Aa$  haben müssen, damit das Verhältnis  $A : a$  gleich  $2 : 3$  wäre. Nehmen wir an, daß  $AA : Aa = x : y$ , so ist die Gesamtheit der  $a$ -Individuen  $\frac{3}{2}$  der  $A$ -Individuen und die  $aa$ -Individuen wären  $\frac{3}{2}(x + y)$ . Wir erhalten dann

$$x : y : \frac{3}{2}(x + y) = AA : Aa : aa .$$

Die Anzahl der Keimzellen mit  $A$  und  $a$  wäre bei dieser Generation

$$A = (2x + y),$$

$$a = 2 \cdot \frac{3}{2}(x + y) + y = (3x + 4y) .$$

Bei der Kreuzung der Keimzellen

		$(2x + y)$	$(3x + 4y)$
		$A$	$a$
$(2x + y)$	$A$	$AA$	$Aa$
$(3x + 4y)$	$a$	$Aa$	$aa$

erhalten wir

$$AA(2x + y)^2,$$

$$Aa2(2x + y)(3x + 4y),$$

$$aa(3x + 4y)^2.$$

Da das Verhältnis  $AA : Aa : aa$  in den beiden Generationen entsprechend der Voraussetzung gleich ist, so erhalten wir folgende Gleichung:

$$x : y : \frac{3}{2}(x + y) = (2x + y)^2 : 2(2x + y)(3x + 4y) : (3x + 4y)^2 . \quad (1)$$

Wir können hier  $x$  mit  $y$  ausdrücken und dann erhalten wir die beiden Seiten der Formel (1):

$$\frac{y}{\frac{3}{2}(x + y)} = \frac{2(2x + y)(3x + 4y)}{(3x + 4y)^2},$$

was ergibt

$$\frac{y}{3(x + y)} = \frac{(2x + y)}{(3x + 4y)} . \quad (2)$$

Falls wir die entsprechenden Multiplikationen vornehmen, so erhalten wir

$$y = x \cdot 6,87$$

oder

$$AA : Aa : aa = 1 : 6,87 : 11,80$$

oder annähernd

$$1 : 7 : 12 .$$



Jetzt können wir die Anzahl der *O*-Kinder berechnen, die bei den *A*-Ehen auftreten. Das Verhältnis, wobei ein *A*-Individuum unrein ist, ist nach der Berechnung  $\frac{6.8.7}{7.8.7}$  und die Wahrscheinlichkeit, daß beide Eltern *A* unrein sind, ist  $\frac{6.8.7}{7.8.7} \cdot \frac{6.8.7}{7.8.7}$ . Da die Kinder *a* in  $\frac{1}{4}$  der Fälle auftreten, so erhalten wir bei den Ehen *A* × *A* Kinder mit *a*

$$\frac{6.8.7}{7.8.7} \cdot \frac{6.8.7}{7.8.7} \cdot \frac{1}{4} = \text{ca. } 19\%$$

Eine ähnliche Berechnung wurde auch bei anderen Kombinationen sowie auch für die Gruppe *B* angewandt. Die Brauchbarkeit dieser Berechnung bringt Verfasser in der Zusammenstellung seines Materials.

Eltern	Kinder											
	% berechnet				% gefunden				abs. gefunden			
	<i>A</i>	<i>a</i>	<i>B</i>	<i>b</i>	<i>A</i>	<i>a</i>	<i>B</i>	<i>b</i>	<i>A</i>	<i>a</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
<i>AA</i> (II—II und II—IV) . . . . .	81	19			82	17			19	4		
<i>Aa</i> (II—I und II—III) . . . . .	56	44			46	54			24	28		
<i>aa</i> (I—I und I—III) . . . . .	0	100			0	100			0	53		
<i>BB</i> (III—III und III—IV) . . . . .			78	22			80	20			8	2
<i>Bb</i> (III—I und III—II) . . . . .			52	47,2			54	46,3			23	19
<i>bb</i> (I—I und I—II) . . . . .			0	100			0	100			0	80

c) Bestimmung der Häufigkeit der Gene in Populationen.

Die oben mitgeteilten Berechnungen von v. Dungern und Hirszfeld sowie Ottenberg gingen von der Voraussetzung aus, daß ein dominantes Merkmal *A* (bzw. *B*) mit einem recessivem *a* (bzw. *b*) mendelt, daß es sich demnach um den einfachsten Fall der Heterozygotie handelt, ausgedrückt durch die Formel *Aa* (bzw. *Bb*). Bei Selbstbefruchtung führen die Spaltungsvorgänge bald zu einem fast ausschließlichen Vorkommen der betreffenden Homocygoten *AA* und *aa*<sup>1)</sup>. „Wenn aber ganz freie Befruchtung in der *F*-II-Generation und später geschieht, bleibt das Verhältnis zwischen den hier möglichen 3 Biotypen *AA*, *Aa* und *aa* unverändert unter der Voraussetzung, daß überall gleich große Fruchtbarkeit und Lebensfähigkeit vorhanden ist. Man kann einsehen, daß die *F*-II-Generation, aus 1 *AA* : 2 *Aa* : 1 *aa* bestehend, gleich viele Gameten mit *Aa* bildet und daß deshalb bei der freien Kombination ( $\frac{1}{2}A + \frac{1}{2}a$ ) × ( $\frac{1}{2}A + \frac{1}{2}a$ ) die *F*-II-Generation aus  $\frac{1}{4}AA + \frac{2}{4}Aa + \frac{1}{4}aa$  bestehen, also wiederum das bekannte Verhältnis 1 : 2 : 1 zeigen wird.

In natürlichen Beständen ist dies in den Experimenten so oft gesehene Verhältnis, durch die gleich große Häufigkeit von *A*- und *a*-Gameten bedingt, wohl niemals vorhanden. Sagen wir allgemein, das Gen *a* trete mit einer Häufigkeit von  $\frac{1}{n}$  auf, so wird das entsprechende ‚allele‘ Gen *A* mit der Häufigkeit  $\frac{n-1}{n}$  vorkommen; denn  $\frac{1}{n} + \frac{n-1}{n} = \frac{n}{n} = 1$ , welcher Ausdruck ja alle Fälle 100% bedeutet.

Die Gene *A* und *a* können in den Zygoten einer Generation der fraglichen Population in verschiedener Weise kombiniert sein. Die Grenzfälle sind: einer-

1) Ich entnehme die folgende Darstellung und Berechnung der Allgemeinen Vererbungslehre von Johansen in der „Biologie der Person“, S. 284 und 290, herausg. von Brugsch und Levy, Urban und Schwarzenberg, wo auch weitere mathematische Einzelheiten vorhanden sind.

seits ausschließlich oder fast ausschließlich homozygotisch als  $AA$  und  $aa$ ; andererseits so viele Heterozygoten  $Aa$  als möglich; der Rest muß also homozygotisch auftreten:  $AA$  bzw.  $aa$ , je nachdem, ob  $A$  oder  $a$  in der Mehrzahl war. Bei der Gametenbildung werden  $A$  und  $a$  ‚abgespaltet‘. Haben wir nun ganz freie geschlechtliche Verbindung, bilden sich die hier möglichen verschiedenen Zygoten mit Häufigkeiten, die aus den Kombinationen von

$$\left(\frac{n-1}{n}A + \frac{1}{n}a\right) \text{ mit } \left(\frac{n-1}{n}A + \frac{1}{n}a\right) \text{ abzuleiten sind.}$$

Die Summe

$$\frac{(n-1)^2}{n^2}AA + \frac{2(n-1)}{n^2}Aa + \frac{1}{n^2}aa,$$

deren numerischer Wert gleich 1 (d. h. 100%) ist, wird somit Ausdruck der relativen Häufigkeit der Zygoten.

Gleiche Fertilität und Vitalität stets vorausgesetzt, gehen bei den Spaltungen in einer solchen Generation die beiden Gametenbeschaffenheiten  $Aa$  selbstverständlich wiederum im Verhältnis  $\frac{n-1}{n} : \frac{1}{n}$  hervor. Die obige allgemeine Formel der relativen Anzahl der 3 Zygoten ist also die theoretische Gleichgewichtsformel für Populationen, in welchen nur einfache Heterozygotie in Frage kommt. Wie auch ein Anfangszustand einer solchen Population erdacht oder hervorgerufen sei, so führt Spaltung und freie Kombination bald dazu, daß der Gleichgewichtsformel genügt wird. Das Verhältnis der Zygoten bleibt alsdann im Laufe der Generationen unverändert.

Die recessiv geprägten  $aa$ -Individuen sind als solche direkt erkennbar und können gezählt werden. Aus ihrer Anzahl sind nach der gegebenen Formel die Häufigkeiten der  $AA$  und  $Aa$ -Individuen leicht zu berechnen. Dabei ist es praktisch, alle Daten prozentisch anzugeben. Die Summe aller Häufigkeiten setzen wir deshalb = 100 und haben somit die Gleichung:

$$\frac{(n-1)^2}{n^2} + \frac{2(n-1)}{n^2} + \frac{1}{n^2} = 100.$$

Die prozentische Anzahl recessiver Individuen nennen wir  $R$ ; in obiger Gleichung ist demnach die Größe  $\frac{1}{n^2} = R$ . Wird  $R$  jetzt überall für  $\frac{1}{n^2}$  eingesetzt, bekommen wir, in Übereinstimmung mit der Aufstellung

$$AA'en + Aa'en + aa'en = \text{alle Individuen}$$

die prozentische Formel:

$$(n-1)^2 R + 2(n-1) R + R = 100$$

und daraus

$$(n-1)^2 + 2(n-1) + 1 = 100 : R.$$

Die linke Seite der Gleichung hat jetzt den Wert  $n^2$  erhalten, denn sie ist Ausdruck für  $[(n-1) + 1]^2$ , verkürzt =  $n^2$ . Somit haben wir  $n^2 = 100 : R$  und daraus durch beiderseitiges Wurzelausziehen  $n = 10 : \sqrt{R}$ .

Wird dieser Wert für  $n$  in die gegebene Formel eingesetzt, finden wir in Prozenten:

$$\begin{aligned} \text{für } AA & \left( [10:\sqrt{R}] - 1 \right)^2 R = 100 - 20\sqrt{R} + R \\ \text{für } Aa & 2 \left( [10:\sqrt{R}] - 1 \right) R = 20\sqrt{R} - 2R \\ & \text{für } aa = R \\ \hline \text{Summe} & 100\% . \end{aligned}$$

Denken wir uns nun irgendeinen körperlichen oder psychischen Fehler, von der Genen-Konstellation  $aa$ , ... bedingt, und in der Population etwa in einem Falle auf 1000 vorkommend, wird die prozentische Anzahl dieser Recessiven also  $R = 0,1$ . Die Frage ist aber, wie weite Verbreitung das Gen  $a$  in der betreffenden Population hat. Die  $AA$ -Individuen kommen dabei nicht in Betracht; für die  $A$ -Individuen aber, in welchen  $a$  ‚versteckt‘ vorhanden ist, ergibt die Formel  $20\sqrt{R} - 2R$  (hier  $20\sqrt{0,1} - 0,2$ )  $6 \cdot 12\%$  der Population. Mit den  $0,1\%$   $aa$ -Individuen haben also im ganzen  $6,22\%$  der Population das ‚abnorme‘ Gen  $a$ . Wäre der supponierte recessive Fehler aber bei  $1\%$  der Population vorhanden, würde, der Formel gemäß, das Gen  $a$  in  $20\sqrt{1} - 2 = 18\%$  der Population als  $Aa$ -Individuen vorhanden sein. Somit würden im ganzen  $19\%$  der Population das Gen  $a$  — einfach oder doppelt — führen.“

Ich bringe in folgender Tabelle die Berechnung der reinen und unreinen Typen innerhalb der Zahlen, die für die isoagglutinablen Substanzen in Betracht kommen.

Tabelle 17. Berechnung der Genträger auf Grund der phänotypischen Abwesenheit der Eigenschaften.

Rubrik	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
$aa = R$	40,0	42,5	45,0	47,5	50,0	52,5	55,0	57,5	60,0	62,5	65,0
$Aa = 20\sqrt{R} - 2R$	46,5	45,4	44,2	42,9	41,4	39,9	38,3	36,6	34,9	33,1	31,2
$AA = 100 - 20\sqrt{R} + R$	13,5	12,1	10,8	9,6	8,6	7,6	6,7	5,9	5,1	4,4	3,8

Rubrik	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
$aa = R$	67,5	70,0	72,5	75,0	77,5	80,0	82,5	85,0	87,5	90,0
$Aa = 20\sqrt{R} - 2R$	29,3	27,3	25,3	23,2	21,1	18,8	16,7	14,4	12,1	9,7
$AA = 100 - 20\sqrt{R} + R$	3,2	2,7	2,2	1,8	1,4	1,2	0,8	0,6	0,4	0,3

Die weitere Berechnung wollen wir mit der Elternpopulation der Tabelle 13 vornehmen. Die Eltern haben die Gruppenverteilung  $O = 41,4\%$ ;  $A = 37,7\%$ ;  $B = 14,6\%$ ;  $AB = 6,1\%$ . Also  $A$  in zusammen  $43,8\%$ , „nicht  $A$ “ oder  $a$  in  $56,2\%$ . Nach der Tabelle 17 bei  $aa$  liegt dieser Wert zwischen der 7. und 8. Rubrik; nehmen wir einfachheitshalber die 7. Rubrik, dann ist  $aa = 55$ ,  $Aa = 38,3$  und  $AA = 6,7$ . Die Wahrscheinlichkeit, daß von den  $A$ -Vertretern das Individuum unrein ist, wäre somit  $38,3:45$ , daß er rein ist  $6,7:45$  ( $15,0\%$  aller  $A$  wären rein). Die Wahrscheinlichkeit, daß 2 Individuen unrein sind, wäre  $38,3/45 \cdot 38,3/45$ , und da in diesen Ehen nach dem Mendelschen Gesetz  $\frac{1}{4}$   $a$  hat, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß in solchen Ehen  $a$  auftritt,  $38,3/45 \cdot 38,3/45 \cdot \frac{1}{4} = 18,1:100$  oder  $18,1\%$   $a$  und  $81,9\%$   $A$ .

Bei den Ehen  $A \times a$ : von den Eltern wird mindestens  $15,0\%$  rein sein und dementsprechend nur  $A$ -Kinder haben. Der Rest  $85,0$  hat nach dem Mendelschen Gesetz  $\frac{1}{2}$   $A$ -Kinder. Also zusammen  $15,0 + 85,0/2$ , zusammen  $57,5$ . Mit anderen Worten:  $57,5\%$  Kinder aus den Ehen  $A \times a$  müssen  $A$  haben,  $42,5\%$  müssen  $a$  haben.

Unsere Elternpopulation der Tabelle 13 hat  $B$  in  $20,7\%$ , nicht  $B$  oder  $b$  in  $79,3\%$ . Nehmen wir wieder einfachheitshalber die Rubrik 17 der Tabelle 17, so erhalten wir  $bb$  in  $80\%$ ;  $Bb$  in  $18,8\%$  und  $BB$  in  $1,2\%$ . Das Verhältnis  $BB:Bb = 1,2:18,8$ , oder die Wahrscheinlichkeit, daß von  $B$ -Individuen einer rein ist, wäre  $1,2:20$  ( $6\%$ ), daß es unrein ist:  $= 18,8:20$ . Daß zwei  $B$  unrein sind, ist demnach die Wahrscheinlichkeit

18,8/20 · 18,8/20, und da bei ihnen in  $\frac{1}{4}$  der Fälle  $b$  zu erwarten ist, so erhalten wir  $18,8/20 \cdot 18,8/20 \cdot \frac{1}{4} = 22/100$ . Wir müssen somit in Familien, wo beide Eltern  $B$  enthalten, 22%  $b$  und 78%  $B$  erwarten.

Bei Familien  $B \times b$ : 6% aller  $B$  ist rein, und solche Familien haben nur  $B$ -Kinder. Von den übrigen 94% unreiner  $B$  wird die Hälfte nach dem Mendelschen Gesetz  $b$  haben. Also  $6 + 94/2 = 53$ . Die Wahrscheinlichkeit, daß in den Ehen  $B \times b - B$  auftritt, wäre demnach 53%, die Wahrscheinlichkeit von  $b$  47%.

Ich habe das Kindermaterial der Tabelle 13 mit der Berechnung verglichen:

Kombinationen der Eltern	Kinder $A$ bzw. $B$	Kinder $a$ bzw. $b$	Berechnet	
			$A$ bzw. $B$	$a$ bzw. $b$
$A \times A$ (II $\times$ II, II $\times$ IV, IV $\times$ IV) . . .	80,0%	20%	81,9%	18,1%
$A \times a$ (I $\times$ II, I $\times$ IV, II $\times$ III, III $\times$ IV)	59,5%	40,5%	57,5%	42,5%
$B \times B$ (III $\times$ III, III $\times$ IV, IV $\times$ IV) . .	82,7%	17,3%	78,0%	22%
$B \times b$ (I $\times$ III, I $\times$ IV, II $\times$ III, II $\times$ IV)	52,7%	47,3%	53,0%	47%

Die Differenzen sind nicht groß. Ob sie innerhalb der physiologischen Fehlerquelle liegen oder ob sie durch unbekanntere Selektionserscheinungen verschuldet sind, läßt sich nicht entscheiden.

#### d) Die Berechnung von Bernstein.

Die beiden angeführten Berechnungen gehen von der Voraussetzung zweier unabhängiger, allelomorphen Paare aus, wie dies aus der Erbformel auf der S. 406 sichtbar ist. Nun hat der bekannte Mathematiker Bernstein in einer sehr interessanten Arbeit die Hypothese der multiplen Allelomorphe herangezogen. Bei der Hypothese der multiplen Allelomorphe handelt es sich nicht, wie bei der Annahme unabhängig mendelnder Genpaare, um Erbfaktoren, die in verschiedenen Chromosomen oder an entfernt liegenden Stellen eines und desselben Chromosoms lokalisiert sind, sondern um Erbfaktoren, die an genau korrespondierenden Stellen eines Chromosoms bzw. seines Partners ihren Platz finden. Gehen wir von einem Individuum  $AA$  aus, dann ist der gewöhnliche Fall der Entstehung multipler Allelomorphe der, daß durch Mutationen neue Gene  $B, C$  usw. an derselben Stelle entstehen. Im vorliegenden Falle würden wir uns also vorstellen müssen, daß es 3 multiple Allelomorphe  $A, B$  und  $R$  gibt, von denen  $A$  und  $B$  über  $R$  dominieren. Wir erhalten dann folgende Erbformel:

Tabelle 18. Erbformel der isoagglutinablen Eigenschaften nach Bernstein.

Gruppe	Phänotypus	Genotypus	
I	$O$	$RR$	—
II	$A$	$AA$	$AR$
III	$B$	$BB$	$BR$
IV	$AB$	$AB$	—

In den Vererbungsbeobachtungen ist, wie der Vergleich mit der Erbformel von v. Dungern und Hirszfeld zeigt, ein Unterschied dort zu erwarten, wo ein Elter ein  $AB$ -Individuum ist, und ferner ist die Erwartung von  $AB$ -Kindern in gewissen Ehen eine andere. Falls wir Individuen  $AB$  mit  $O$  kreuzen, so können im Sinne von Bernstein entweder Keimzellen  $A$  und  $B$  oder  $R$  in Betracht kommen. Da  $A$  und  $B$  über  $R$  dominieren, so können wir Kinder von der Formel  $AR$  oder  $BR$  erwarten, die also zu der Gruppe II und III gehören. Nach der Formel von v. Dungern und Hirszfeld ist es dagegen denkbar, daß die

Keimzellen die Gene für  $A$  und  $B$  nebeneinander enthalten, da die beiden Gene nicht an einer Stelle lokalisiert gedacht werden. Es wären demnach Keimzellen mit  $AB$  oder  $ab$  vorhanden, und daher könnten Kinder von Eltern  $O \times AB$  auch der I. oder IV. Gruppe angehören. Kinder aus den Ehen  $A \times AB$  bzw.  $B \times AB$  könnten, wenn auch selten, die Gruppe  $O$  aufweisen. Ich werde später das diesbezügliche genetische Material analysieren. Bernstein hat seine Erbformel angewandt und statistisch vor allem am anthropologischen Material geprüft, da, wie wir sehen werden, die Anzahl der  $AB$ -Fälle, die man auf Grund der Wahrscheinlichkeitsrechnung erhält, bei den meisten Völkern geringer ist als in der Realität. Die mathematischen Überlegungen des Verfassers sind schwer zu referieren, es sei mir daher erlaubt, das zweite Kapitel Bernsteins über „Die zu erwartenden Gruppenverhältniszahlen nach den beiden Genhypothesen“ mit seinen eigenen Worten wiederzugeben.

„Die beiden Genhypothesen ergeben verschiedene Erwartungen hinsichtlich der Gruppenverhältniszahlen in Populationen, und die Differenzen sind schon bei nicht sehr großer Beobachtungszahl merklich. Nach der Hypothese der unabhängigen Genpaare, die auch schon den Berechnungen von Hirschfeld zugrunde liegt, besteht die Gleichung

$$(\overline{A} + \overline{AB}) \cdot (\overline{B} + \overline{AB}) = \overline{AB}, \tag{1}$$

welche folgendermaßen bewiesen wird:

Bezeichnen wir mit  $p$  die Häufigkeit des Gens  $A$  in einer abgeschlossenen Bevölkerung, also mit  $(1 - p) = \bar{p}$  die Häufigkeit von  $a$ , mit  $q$  die Häufigkeit von  $B$ , also mit  $(1 - q) = \bar{q}$  die Häufigkeit von  $b$ , und sind die Gene  $A$  und  $B$  voneinander unabhängig, so ergeben sich die Wahrscheinlichkeiten für die gesamten Gruppen dieser Hypothese nach folgendem Schema:

Klasse	Typ	Wahrscheinlichkeit
$O$	$aa$ $bb$	$(1 - p)^2 (1 - q)^2 = \bar{p}^2 \cdot \bar{q}^2$
$B$	$aa$ $BB$ $aa$ $Bb$	$\left. \begin{array}{l} (1 - p)^2 q^2 \\ 2(1 - p)^2 q(1 - q) \end{array} \right\} = \bar{p}^2 \cdot (1 - \bar{q}^2)$
$A$	$AA$ $bb$ $Aa$ $bb$	$\left. \begin{array}{l} p^2 (1 - q)^2 \\ 2p(1 - p)(1 - q)^2 \end{array} \right\} = (1 - \bar{p}^2) \bar{q}^2$
$AB$	$AA$ $BB$ $Aa$ $BB$ $AA$ $Bb$ $Aa$ $Bb$	$\left. \begin{array}{l} p^2 \cdot q^2 \\ 2 \cdot p(1 - p)q^2 \\ 2p^2q(1 - q) \\ 2p(1 - p) \cdot 2q(1 - q) \end{array} \right\} = (1 - \bar{p}^2)(1 - \bar{q}^2)$

Hieraus ergeben sich folgende Relationen:

$$\bar{O} \cdot \bar{AB} = \bar{A} \cdot \bar{B}$$

und ferner infolge von

$$\bar{A} + \bar{AB} = 1 - \bar{p}^2$$

$$\bar{B} + \bar{AB} = 1 - \bar{q}^2.$$

Die Gleichung (1) oben

$$(\bar{A} + \bar{AB}) \cdot (\bar{B} + \bar{AB}) = \bar{AB}.$$

Nach den gesamten Beobachtungen wird jedoch durchweg  $(\bar{A} + \bar{AB}) \cdot (\bar{B} + \bar{AB}) > \bar{AB}$  oder  $\bar{O} \cdot \bar{AB} < \bar{A} \cdot \bar{B}$ . Bei der großen Zahl der Beobachtungen ist ein zufälliges Eintreffen dieser Unstimmigkeiten ausgeschlossen. Eine Erklärung für diesen Umstand habe ich zunächst darin gesucht, daß die beobachteten Bevölkerungsmengen eine nicht homogene Mischung darstellen, und in der Tat ergibt sich, wenn wir annehmen, daß in der Bevölkerung eines Landes die Größen  $\bar{p}$  und  $\bar{q}$  nur Mittelwerte sind, eine Abweichung in dem gewünschten Sinne. Diese Erklärungsmöglichkeit wird jedoch durch die Untersuchungen von Fr. Vertár und O. Weszeczky an den deutschen Kolonisten in Ungarn vollständig widerlegt. Diese Kolonisten, die in wenigen Dörfern eine zusammenhängende Bevölkerung bilden, zeigen dieselben Gruppenprozentsätze wie die Bevölkerung in ihrer deutschen Urheimat, aus der sie vor 200 Jahren ausgewandert sind. Eine Inhomogenität der Verteilung, wie man sie bei der Bevölkerung eines ganzen ausgedehnten Landes voraussetzen kann, kann hier bei der Kleinheit und dem Zusammenhang der Bevölkerung nicht zur Erklärung herangezogen werden. In gleichem Sinne sprechen, wenn auch weniger scharf beweisend, die Resultate über die Zigeunerkolonien, welche nach derselben Untersuchung sich als völlig identisch mit dem von Hirschfeld bei den Indiern erhaltenen Ergebnissen erweisen.

Noch weniger befriedigend ist die Gleichung bei den ostasiatischen Bevölkerungen erfüllt, welche sorgfältig und in großen Zahlen untersucht sind. Z. B. ergibt sich nach Kirihara für Japaner in Korea (502 Personen):

$$\bar{A} + \bar{AB} = 50\% = 0,500, \quad \bar{B} + \bar{AB} = 28,4\% = 0,284$$

$$(\bar{A} + \bar{AB}) \cdot (\bar{B} + \bar{AB}) = 0,142, \quad \text{wogegen } \bar{AB} = 7,8\% = 0,078 \text{ ist.}$$

Sucht man hier die Population als eine Mischung aufzufassen, mit verschiedenen Werten von  $\bar{p}$  und  $\bar{q}$ , so ergeben sich bei der Annahme zweier Komponenten extreme Unterschiede zwischen ihnen, die nach den geographischen Gesamtergebnissen unmöglich sind. Die Erklärung der Abweichung der Beobachtungen von der geforderten Gleichung aus Gründen der Mischung von Populationen fällt also vollkommen hin.

Aus diesen Beobachtungen geht mit Sicherheit hervor, daß die Hypothese zweier unabhängiger Genpaare unhaltbar ist. Eine Annahme der Abhängigkeit beider Genpaare, d. h. der Koppelung miteinander, führt nicht zu einer Erklärung, da auf die Verteilung in Populationen die Koppelung einflußlos bleibt, falls es sich nicht um absolute Koppelung, d. h. Identität, handelt. Daß dem so ist, werden wir an anderer Stelle exakt zeigen und hier nur durch einen Ver-

gleich plausibel machen<sup>1)</sup>. Während also die Hypothese zweier an verschiedenen Stellen des Chromosoms sitzender Gene nicht zur Übereinstimmung mit der Beobachtung führt, ergibt nun die speziellere Hypothese der Annahme von zwei mutierten Genen *A* und *B* und einem restlichen Gen *R*, die wir genau an der gleichen Stelle eines bestimmten Chromosomenpaares lokalisiert denken, eine Relation zwischen den Beobachtungsklassen, die mit der zu erwartenden Schärfe erfüllt ist. Bezeichnen wir wieder mit *p* die Wahrscheinlichkeit des Gens *A*, mit *q* die Wahrscheinlichkeit des Gens *B* und mit *r* die Wahrscheinlichkeit des Gens *R* in einem gleichmäßig durchgemischten Bevölkerungsteil, wobei

$$p + q + r = 1,$$

so ergeben sich für die sechs Mendelschen Typen:

	<i>RR</i>	<i>BR</i>	<i>BB</i>	<i>AR</i>	<i>AA</i>	<i>AB</i>
die Wahrscheinlichkeiten	$r^2$	$2qr$	$q^2$	$2pr$	$p^2$	$2pq$

also für die vier Klassen:

	$\bar{O} = RR$	$\bar{B} = BR + BB$	$\bar{A} = AR + AA$	$\bar{AB} = AB$
die Wahrscheinlichkeiten	$r^2$	$2qr + q^2$	$2pr + p^2$	$2pq$

Hiernach ist:

$$\bar{O} + \bar{A} = (r + p)^2$$

$$\bar{O} + \bar{B} = (r + q)^2,$$

also 
$$q = 1 - \sqrt{\bar{O} + \bar{A}}$$

$$q = 1 - \sqrt{\bar{O} + \bar{B}}$$

$$r = \sqrt{\bar{O}}$$

und damit die Relation:

$$1 = p + q + r = 1 - \sqrt{\bar{O} + \bar{B}} + 1 - \sqrt{\bar{O} + \bar{A}} + \sqrt{\bar{O}}$$

gegeben. Diese Relation ist die nicht triviale Beziehung zwischen den Beobachtungsklassen, welche stattfinden muß, da drei voneinander unabhängige Prozentzahlen durch nur zwei voneinander unabhängige Häufigkeitszahlen *p* und *q* ausgedrückt werden.

<sup>1)</sup> Man denke sich in einem Ballsaal eine Anzahl von Damen und Herren, die vollkommen gleiche Anziehungskraft aufeinander besitzen. Es sei nun die Besonderheit, die der Kopplungshypothese entspricht, die, daß ein Herr, solange er mit einer Dame tanzt, eine größere Neigung hat, mit ihr den nächsten Tanz zu tanzen, als mit einer anderen Dame. Andererseits ist die Eigenschaft der Damen, daß sie ihren jeweiligen Partner vollkommen vergessen machen, mit welchen er früher getanzt hat, so daß er zwar die augenblickliche bevorzugt, aber allen anderen stets in gleicher Weise gegenübersteht. In diesem Falle wird, wenn auch dieses Anziehungsphänomen noch so groß, aber nicht unendlich groß ist — vorausgesetzt, daß der Ball hinreichend lange dauert —, dennoch jeder Herr mit jeder Dame gleich oft zusammenkommen, wie es der Fall sein würde, wenn nicht jeweilig die augenblickliche Partnerin eine ausgezeichnete Anziehungskraft hätte. Der einzige Unterschied besteht in der erforderlichen Zeit. Da nun im vorliegenden Falle Jahrhunderte zur Verfügung stehen, so spielt die Zeit keine Rolle.

Die berechneten Zahlen  $p$ ,  $q$  und  $r$  besitzen vom Mendelschen Standpunkt folgende tiefgehende Bedeutung. Denkt man sich die Bevölkerung an jeder Stelle entstanden als Mischung von reinen Rassen, so haben wir es hier von vornherein mit drei reinen Rassen zu tun, deren Mendelformeln

$$AA \quad BB \quad RR$$

sind. Diesen drei Rassen kommen die Häufigkeiten  $p$ ,  $q$  und  $r$  zu. Es sind das also diejenigen Häufigkeiten, in denen man zur Zeit die reinen Rassen annehmen müßte, wenn man durch eine vollkommene Mischung derselben an irgendeiner Stelle die gegenwärtige Verteilung herstellen wollte. Wir wollen sie als die gegenwärtigen Mischungsverhältnisse der serologischen Rassen bezeichnen. Entwicklungsgeschichtlich sind im vorliegenden Falle die Rassen als Dauermutationen aufzufassen, die wegen der überwiegenden Größe von  $r$  vermutlich aus  $RR$  hervorgegangen sind. Während bei den *Drosophila*-Mutationen von Morgan die Dauerhaftigkeit noch fraglich erscheinen kann, ist hier mit Sicherheit festgestellt, daß Mutationen von Erbanlagen, die irgendeinmal entstanden sind, durch viele Jahrhunderte auch in Mischungen und Rückkreuzungen sich konstant erhalten.

Wir geben nun die Zahlen  $p$ ,  $q$  und  $r$  für sämtliche bisher untersuchten Völkernschaften mit Angabe der Beobachter und Bestätigung der Relation:  $p + q + r = 1$  in der Tabelle Seite 448.

Die Tabelle zeigt, daß die Restrasse überall etwa 60% beträgt mit Ausnahme der Ureinwohner des amerikanischen Erdteils und der Philippinen, bei denen sie bis zu etwa 80—90% ansteigt. Die *B*-Rasse kulminiert, wie schon Hirszfeld bemerkt hat, in Indien und nimmt von dort aus anscheinend nach allen Richtungen ab, und zwar etwa entsprechend der Entfernung, wenn auch nach Nordosten zu vielleicht etwas langsamer. Als sichergestellt hat schon Hirszfeld mit Recht den Zusammenhang der Indier mit den europäischen Völkern betrachtet. Nach unserer Feststellung handelt es sich sowohl um eine indogermanische, wie um eine germano-indische Wanderung, deren erste in der Verbreitung der *A*-Rasse, deren zweite in der Verbreitung der *B*-Rasse den sichtlichen Niederschlag gefunden hat.

### Erbformel von Kolzow.

Eine andere Erbformel wurde, wie ich einem kurzen Referat im Archiv für Rassen- und Gesellschaftsbiologie entnehme, von A. Kolzow vorgeschlagen:

$$\text{I. } aa. \quad \text{II. } ABC. \quad \text{III. } ABcc. \quad \text{IV. } Abbcc.$$

Eine nähere Begründung finde ich in dem kurzen Referat nicht, und es gelang mir auch nicht, die Arbeit zur Einsicht zu bekommen.

### Bemerkungen zu den vorgeschlagenen Erbformeln und dem Selektionswert der Gruppenzugehörigkeit.

Wie wir in dem vorigen Kapitel auseinandergesetzt haben, ist die Frage der Dominanz isoagglutinabler Substanzen gegenwärtig außer Zweifel, und die Diskussionen befinden sich bereits auf einer Höhe, auf welcher man die tiefsten Probleme der Konstitutionsforschung, wie die Anwendung einer bestimmten



serologischen Genatomistik, ins Auge faßt. Ich möchte daher, ohne auf die mathematischen Einzelheiten einzugehen, die Tatsachen und Argumente vom biologischen Standpunkte aus zu beleuchten versuchen.

Die Erbformel von Bernstein bedeutet insofern eine engere Umschreibung der serologischen Möglichkeiten in einer Familie, indem bei den Ehen  $O \times AB$  die Kinder entweder  $A$  oder  $B$  aufweisen müssen, nicht aber  $O$  oder  $AB$ . Bei den Ehen  $A \times AB$  und  $B \times AB$  dürfen nach Bernstein keine  $O$ -Kinder erwartet werden. Bei der

Anwendung der Erbformel nach der absence présence Theorie können wir im Gegenteil alle Gruppen erwarten, wie der Blick auf die beiden Erbformeln und Tabelle 19 deutlich ergibt.

Die Tabelle ergibt gleichzeitig, inwieweit die Blutgruppendiagnose in Paternitätsfragen herangezogen werden kann<sup>1)</sup>. Man erkennt,

Tabelle 19. Vererbung der Blutgruppen.

Ehen	Zu erwartende Nachkommenschaft	
	nach v. Dungern u. Hirszfeld 2 allelomorphe Paare	nach Bernstein 3 multiple Allelomorphe
$O \times O$	$O$	$O$
$O \times A$	$O, A$	$O, A$
$O \times B$	$O, B$	$O, B$
$A \times A$	$O, A$	$O, A$
$B \times B$	$O, B$	$O, B$
$A \times B$	$O, A, B, AB$	$O, A, B, AB$
$O \times AB$	$O, A, B, AB$	$A, B$
$A \times AB$	$O, A, B, AB$	$A, B, AB$
$B \times AB$	$O, A, B, AB$	$A, B, AB$
$AB \times AB$	$O, A, B, AB$	$A, B, AB$

daß nur bei den Ehen, wo einer der Eltern  $AB$  ist, Differenzen zwischen den beiden Erbformeln auftreten. Nun zeigt das genetische Material auf S. 373—404, daß bei den Familien  $O \times AB$  sowohl  $O$  wie  $AB$  auftreten können. (Familie 72 und 39 von v. Dungern und Hirszfeld, Familien von Andreiewa und Grizewicz und schließlich die zusammengestellten Familien in der Tab. 12.) In diesen Tabellen finden wir bei 106 Kindern, wo Vater  $O$  und Mutter  $AB$  hatten, 19 (18%)  $AB$ - und 11 (10,4%)  $O$ -Kinder<sup>2)</sup>. (Learmonth 12 Fälle, Plüss 1, v. Niño 2, Staquet 1, Kirihara 1, Furnihi 3, schließlich auch gynäkologisches Material.) Andererseits finden wir bei den Ehen mit einem  $AB$ -Elter Kinder mit der Gruppe  $O$  in 26 Fällen<sup>3)</sup>.

Es ist nicht wahrscheinlich, daß bei allen diesen  $O$ -Kindern aus den Ehen mit  $AB$  die Gruppe noch nicht ausgebildet sein sollte. Auf alle Fälle läßt sich dies nicht auf  $AB$ -Kinder anwenden. Daher glaube ich, daß das genetische Material, rein qualitativ betrachtet, für unsere Erbformel und gegen diejenige von Bernstein spricht. Seine geistreiche Hypothese über die drei Rassen wird ja natürlich durch diese Feststellungen nicht tangiert, da solche Überlagerungen der

<sup>1)</sup> Über forensisch-medizinische Verwertbarkeit nach deutschem Recht siehe Anhang von F. Schiff in dem o. e. Buch von Lattes.

<sup>2)</sup> Man muß allerdings betonen, daß unter den 23 Kindern mit  $AB$  12 Kinder dem Material von Learmonth entstammen. Es ist auffallend, daß bei 3 Familien mit 12 Kindern alle Individuen die Gruppe  $AB$  enthalten, eine Nachprüfung dieser Daten wäre wünschenswert.

<sup>3)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Das große Material von Snyder und Furu-hata spricht für die Bernsteinsche Formel. Warum dieses Material den Beobachtungen anderer Autoren teilweise widerspricht, vermag ich nicht zu sagen. Vielleicht liegen die Gene für  $A$  und  $B$ ,  $a$  und  $b$  zwar nicht an identischen, aber doch an benachbarten Stellen des Chromosoms.

*A*- bzw. *B*-Rassen über die *O*-Rassen unabhängig doch von jeder Erbformel auftreten können, nur daß ihre Annahme eher durch anthropologische Gesichtspunkte, als durch rein mathematische Überlegungen postuliert werden muß. Ich möchte dies auch deswegen hervorheben, da, meiner Überzeugung nach, wir vorderhand mit der Anwendung allzu strikter Berechnungen auf die Fragen der Vererbung der Blutgruppen vorsichtig sein müssen. Die genetischen Berechnungen gehen von der Voraussetzung aus, daß die Unabhängigkeitsregel von Mendel Geltung hat und daß die verschiedenen serologischen Typen die gleiche Fruchtbarkeit und die gleichen Lebensaussichten besitzen. Es ist klar, daß eine genaue rechnerische Übereinstimmung bei der Untersuchung einer Population nicht zu erzielen ist, falls diese Voraussetzungen nicht vollkommen zutreffen. Die Fruchtbarkeit variiert zwischen 2,2 bis 2,7. Z. B.  $A \times O$  — 2,7 Kinder,  $O \times A$  — 2,2 Kinder. Ich gebe keine genauen Zahlen an, da mir das Material für diese Berechnung zu klein erscheint. Ich möchte daher jetzt die Frage nach dem Selektionswert<sup>1)</sup> der Gruppen berühren.

Der Selektionswert der Gruppen kann verschieden sein: 1. wenn manche Gruppen mit bestimmten Krankheitsanlagen korreliert sind, oder 2. wenn die Entwicklungsaussichten während des embryonalen oder postembryonalen Lebens verschieden sind. Nach den vorliegenden Untersuchungen läßt sich noch nicht ausschließen, daß die Gruppen als solche mit einer Disposition für eine der sozialen Krankheiten behaftet sind, die ihre Vermehrung tangiert. Ich werde diese Fragen im besondern Kapitel berühren. Es scheint außerdem, daß die Entwicklungsaussichten der Früchte bei verschiedenen Gruppen verschieden sind. Ich bin dieser Frage mit Zborowski näher nachgegangen. Wir gingen von der Voraussetzung aus, daß die Gruppenfremdheit zwischen Mutter und Frucht besondere Schutzmechanismen verlangt. Es war uns wahrscheinlich, daß diese Mechanismen manchmal versagen können, und daß daher eine gruppenfremde Schwangerschaft größeren Gefahren ausgesetzt ist als eine gruppengleiche<sup>2)</sup>. In diesem Falle wäre die Frucht der Gruppe *AB* am häufigsten der Gefahr ausgesetzt. Es ist wahrscheinlich, daß die durch die Gruppenfremdheit bedingten Störungen gelegentlich auch die Entwicklung der Frucht ganz unmöglich machen können. Rein theoretisch ließe sich eine derartige Unterwertigkeit mancher Gruppen durch Vergleich der Realität mit der nach Mendel vorgenommenen Berechnung entscheiden. Die Anzahl der *O*-Kinder, die von den *A*- bzw. *B*-Eltern stammen, hängt aber von der genetischen Reinheit der Bevölkerung ab, da reine *A*- oder *B*-Eltern von der Erbformel *AA* bzw. *BB* keine *O*-Kinder zeugen können. Der Reinheitsgrad der *A*- und *B*-Individuen ist aber bei verschiedenen Völkern je nach dem Mischungsgrad von *A*, *B* und *O* verschieden; seine zahlenmäßige Bestimmung hängt wieder von der anzuwendenden Erbformel ab. Wie wir sehen, erhalten wir daher einen Circulus vitiosus, da die Gruppenverteilung bei den Kindern quantitativ variieren wird, je nachdem, ob wir die Erbformel von v. Dungen und Hirszfeld oder von Bernstein anwenden werden. Da wir

<sup>1)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Nach einer mündlichen Mitteilung von F. Oppenheim hat sich aus der Untersuchung des Leichenmaterials in München (mit R. Voigt) ergeben, daß die Lebensdauer der Gruppe *B* etwas geringer ist als die der anderen Gruppen.

<sup>2)</sup> Wir sprechen von homo- und heterospezifischen Früchten bzw. Schwangerschaft.

den Reinheitsgrad der Gruppen serologisch nicht erkennen können<sup>1)</sup>, so bietet vorläufig die einzige Handhabe der Vergleich, ob die Gruppe des Vaters oder der Mutter eine größere biologische Durchschlagskraft hat und dem Blute der Kinder ihr serologisches Gepräge gibt. Die Voraussetzung dieser Berechnung ist, daß sich die Gruppen nicht geschlechtsgebunden vererben, daß also nicht einmal eine teilweise Korrelation zwischen den Geschlechtschromosomen und den Genen für *A* und *B* besteht. Ich habe daher das Material so zusammengestellt, wie dies Tab. 12 zeigt, wo also die Gruppe des Vaters und der Mutter, sowie das Geschlecht und die Gruppe der Kinder angegeben sind. Diese Tabelle bezieht sich auf 2405 Kinder. Ich hoffe, daß in wenigen Jahren das Material umfassender sein wird; die Schlüsse, die ich ziehen werde, gebe ich daher unter dem Vorbehalt an, daß sie am weiteren Material Bestätigung finden werden.

Die Tab. 12 zeigt, daß bei den Ehen  $O \times A$  die Mütter *A* etwas mehr Töchter, namentlich der Gruppe *A*, haben. Dossena fiel diese Tatsache teilweise bereits auf, nur daß er sein Material nicht genau nach den Gruppen geordnet hat und lediglich die Gruppenfremdheit zwischen Mutter und Frucht notierte.

Tabelle 20. Gruppenfremdheit zwischen Mutter und Frucht und Geschlecht des Kindes nach Dossena.

46	Söhne	hatten	die	Gruppe	des	Vaters,
38	„	„	„	„	der	Mutter,
41	„	„	„	„	des	Vaters und der Mutter,
6	„	„	„	von	den	Eltern verschiedene Gruppen.
<hr/>						
131	Söhne.					
26	Töchter	hatten	die	Gruppe	des	Vaters,
49	„	„	„	„	der	Mutter,
35	„	„	„	„	des	Vaters und der Mutter,
9	„	„	„	von	den	Eltern verschiedene Gruppen.
<hr/>						
119	Töchter.					

Das von mir gesammelte genetische Material ergibt bei den Ehen Vater *O*, Mutter *A* 139 Töchter *A* und 107 Söhne *A*. Bei Vater *A*, Mutter *O* 117 Söhne *A* und 121 Töchter *A*. Eine einfache Geschlechtsgebundenheit isoagglutinabler Eigenschaften, d. h. die Anwesenheit der Gene für *A* in dem Geschlechtschromosom ist unwahrscheinlich, da bei den Ehen Vater *A* bzw. *B*, Mutter *O* die Söhne auch die Blutgruppe des Vaters erben können, was bei einer Geschlechtsgebundenheit der Gruppenanlage unmöglich wäre, da die Söhne nur das eine Geschlechtschromosom der Mutter erben. Dieser Befund, falls er sich weiter bestätigt, würde eine andere Erklärung benötigen. Weitere Beobachtungen auf diesem Gebiet wären dringend erwünscht. Es scheint, daß zwischen den Geschlechtern keine Differenzen in der Gruppenverteilung bestehen (Dungern und Hirszfeld, Schiff und Ziegler, Schütz, Wagner usw.) Die geringen Unterschiede mancher Autoren liegen nach Schiff innerhalb der Fehlergrenzen. Es ist immerhin auffallend, daß nach Oppenheim und Voigt (mündliche Mitteilung) ein Prävalieren der *AB*-Gruppe beim weiblichen Geschlecht überwiegt. (14 weibliche *AB*, 4 männliche auf 500 Untersuchte.)

Jedenfalls zeigen die Überlegungen, daß eine einfache Geschlechtsgebundenheit der Gruppenanlage nicht angenommen werden kann. Wollen wir nun die Tab. 12 auf S. 403 betrachten.

<sup>1)</sup> Schiff untersuchte, ob Unterschiede in der Agglutinabilität nicht auf genotypischen Reinheitsunterschieden beruhen, da bekanntlich bei Homozygoten die Eigenschaften oft stärker ausgeprägt sind; die statistische Analyse erlaubte aber keine sicheren Schlüsse.

Die Tabelle zeigt, daß bei den Ehen  $O \times A$  durchschnittlich die Gruppe  $A$  der Mutter häufiger auf das Kind übertragen wird, als die Blutgruppe des Vaters. Die Mutter  $A$  hat (mit Vater  $O$ ) Kinder  $A$  in 65,4% und Kinder  $O$  in 33,5%, während der Vater  $A$  mit Mutter  $O$  56,3% Kinder  $A$  und 42,1% Kinder  $O$  aufwies. Die Differenz beträgt somit 9%. Berechnet man dies auf die absolute Häufigkeit der Übertragung, so würden diese Zahlen beweisen, daß die Mutter  $A$  um ca.  $\frac{1}{6}$  größere Wahrscheinlichkeit hat, dem Kinde ihre Gruppe zu übertragen, als der Vater  $A$ .

Das Material von Dyke und Budge zeigt dieses Verhalten nicht. Diese Statistik ist in unserer Zusammenstellung nicht enthalten, da uns das Geschlecht der Kinder unbekannt war, doch würden ihre Zahlen die aus dem gesamten Material berechneten Prozentsätze nur unwesentlich ändern.

Die Differenzen in der Anzahl der  $A$ -Kinder sind hier manchmal so stark, daß sie den einzelnen Forschern aufgefallen sind (Staquet, teilweise auch Dossena).

Bei den Ehen  $O \times B$  ist vollkommen irrelevant, ob der Vater oder die Mutter  $B$  enthalten.

Die Kombinationen Vater  $A$ , Mutter  $B$  und vice versa sind wegen kleinerer Zahlen weniger übersichtlich. Wir finden, daß hier der Prozentsatz der  $B$ -Kinder unabhängig von der Homospezifität ist, ja der  $A$ -Vater hat sogar mehr  $A$ -Kinder als die  $A$ -Mutter. Wir legen vorderhand keine Bedeutung diesen Zahlen bei, da die Entwicklungsfähigkeit der  $AB$ -Kinder in  $A$  bzw.  $B$ -Müttern unbekannt ist und die geringen Zahlen bei Berücksichtigung kleiner Differenzen zur Vorsicht mahnen.

Höchst merkwürdig scheinen uns dagegen die Ergebnisse der Ehen  $O$  mit  $AB$ . Wir finden fast 2 mal so viel Ehen Vater  $O$ , Mutter  $AB$ , als Vater  $AB$ , Mutter  $O$ . Von 106 Kindern aus den Ehen Vater  $O$ , Mutter  $AB$  stammen 19 Kinder = 18%  $AB$ -Kinder, während von den 55 Kindern, die aus den Ehen Vater  $AB$ , Mutter  $O$  stammen, kein einziges die Gruppe  $AB$  enthält. Es ist höchst merkwürdig, daß im ganzen von uns gefundenen Familienmaterial nur 4 Fälle bekannt sind, wo die Mutter  $O$  Kinder  $AB$  hatte. 3 Fälle stammen von Mino, 1 Fall von H. und L. Hirszfeld und H. Brokman. Bei den Fällen von Mino waren jedesmal Vater  $A$ , Mutter  $O$ , bei Hirszfeld und Brokman Vater  $B$ , Mutter  $O$ . In diesen 4 Fällen also trat eine Bluteigenschaft bei den Kindern auf, die bei den Eltern fehlte. Es drängt sich daher der Gedanke auf, und wurde auch wiederholt von den Autoren geäußert, daß es sich in solchen Fällen vielleicht nur um einen schwach entwickelten Gruppenbestandteil bei der Mutter handelte, der daher der Feststellung entging. Von geburtshilflichem Material haben wir an 750 Kindern nur einmal ein Kind  $AB$  bei der Mutter  $O$  beobachtet, und zwar handelte es sich um eine Frühgeburt, das Kind wog 1900 g. Schneider bringt in seiner letzten Arbeit 7 Gruppenbestimmungen, bei welchen er eine Eklampsie feststellte, davon waren 4 mal Mutter  $O$ , Kind  $AB$ . Ohnesorg gibt auf 250 Fälle 1 Fall Mutter  $O$ , Kind  $AB$ , Rech und Wöhlisch 2 Fälle ohne nähere klinische Angaben.

Man gewinnt daher den Eindruck, daß die Austragung der  $AB$ -Früchte in Müttern  $O$  erschwert, ja vielleicht nicht ohne pathologische Störungen überhaupt verlaufen kann.

Auch bei den Kombinationen Vater  $A$ , Mutter  $AB$  bzw. Mutter  $A$ , Vater  $AB$  hat man den Eindruck, daß die Kinder  $AB$  häufiger von der Mutter  $AB$  stammen (38,4%) als von dem Vater  $AB$  (23,6%).

Ich bringe objektiv die Zahlen, die auf der Zusammenstellung des Materials anderer Autoren basieren. Ich glaube, daß die Differenzen in der Vererbbarkeit der Blutstruktur bei den Ehen  $O \times A$  auf keinem Zufall beruhen, da die Anzahl der Fälle ziemlich groß ist und da bei den Ehen  $O \times B$  trotz der geringeren Zahl die Gruppenverteilung bei den Kindern unabhängig davon ist, ob der Vater oder die Mutter im Besitze der betreffenden Gruppe ist. Die Anzahl der  $AB$ -Ehen ist zwar kleiner, doch sind die Differenzen in der Gruppenverteilung so groß, daß sie für eine Gesetzmäßigkeit sprechen.

Diese Feststellung hat sowohl theoretische wie praktische Bedeutung. Eine genaue rechnerische Übereinstimmung zwischen den erwarteten und den berechneten  $AB$ -Fällen hat eine biologische Gleichwertigkeit der Gruppen zur Voraussetzung, während unsere Befunde darauf hinweisen, daß eine gewisse Anzahl der  $AB$ -Früchte, und zwar die vor allem, die bei der Mutter  $O$  zur Entwicklung kommen, gefährdet ist. Inwieweit geringere serologische Differenzen (z. B. Mutter  $A$  oder  $B$ , Frucht  $AB$ ) ungünstig wirken können, läßt sich noch nicht beurteilen. Jedenfalls zeigt das Ergebnis der vorliegenden Betrachtungen, daß wir mit Selektionserscheinungen einer, meines Wissens bis jetzt unbekanntem Art zu tun haben. Dyke und Budge äußerten die Vermutung, daß  $AB$ -Individuen nur „unrein“ sein können ( $AaBb$ ), während andere Keimzellen bzw. Früchte einen Letalfaktor enthalten. Ich bin, wie erwähnt, eher geneigt anzunehmen, daß es sich nicht um einen Letalfaktor an sich, sondern lediglich um eine geringere Fortpflanzungsfähigkeit handelt, die nur bei bestimmten Gruppenkombinationen in Erscheinung tritt. Wir sehen z. B., daß die Mutter  $A$  (mit Vater  $O$ ) um  $\frac{1}{6}$  größeren Einfluß auf die Gruppe des Kindes hat als der Vater  $A$  (mit Mutter  $O$ ). Falls dies darauf beruht, daß die Befruchtung nicht stattfindet, oder daß das Kind nicht ausgetragen wird, so wäre durchschnittlich eine jede sechste Frucht  $A$  in den Ehen  $A \times O$  gefährdet!

Noch größer sind die Differenzen in den Ehen  $O$  auf  $AB$ , wobei, wie scheint, die Austragung der  $AB$ -Früchte bei den Müttern  $O$  ganz besonders gefährdet ist<sup>1)</sup>. Da also die serologische Unverträglichkeit, ev. noch unbekanntem Selektionserscheinungen, einen Einfluß auszuüben scheinen, halte ich die Anwendung allzu strikter Berechnungen für noch nicht reif. Die Arbeit Bernsteins stellt zweifellos einen bedeutungsvollen Versuch dar, das vorliegende Material einer mathematischen Analyse zu unterwerfen. Es scheint mir nur gewagt, die Ergebnisse der Rechnung als biologische Wahrheiten hinzunehmen. Die mathematische Bearbeitung des Stoffes gibt ja nur eine Bilanz, unter welcher sich verschiedenartige, noch nicht näher bekannte Vorgänge unterbringen lassen. Die Anzahl

<sup>1)</sup> Damit möchte ich nicht behaupten, daß dies die einzige Ursache für die vermutete Minderwertigkeit der  $AB$ -Gruppe ist. Die Kinderpopulation der Tab. 12, S. 403 ergibt  $A$  40,3%,  $B$  16,4%,  $AB$  6,5%. Nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung, entsprechend der Formel  $(A \times AB) \times (B \times AB) = AB$ , müßte man 10,7%  $AB$  erwarten. Bringt man nun für die Ehen  $AB \times O$ ,  $AB \times A$  usw. die Zahlenwerte der Ehen  $O \times AB$ ,  $A \times AB$ , so kann man diesen einen Faktor rechnerisch ausschließen. Man erhält dann eine Kinderpopulation mit  $AB$  7,7%, also immer noch nicht den vollen Wert.

der *AB*-Individuen, sowohl in den ganzen Populationen wie in den einzelnen Familien ist etwas geringer, als es aus den theoretischen Erwägungen hervorgeht. Inwieweit man hier eine andere Erbformel anwenden und auf überlagerte *O*-Rassen zurückgreifen soll, wie dies Bernstein tut oder eine geringere Entwicklungsfähigkeit der Gruppe *AB* annimmt (Dyke und Budge Hirszfeld - Zborowski), bleibt abzuwarten, eine sichere Entscheidung ist jetzt noch nicht möglich. Daher sollten für die Aufstellung einer genauen Erbformel noch weitere Untersuchungen über die Vererbung isoagglutinabler Eigenschaften und deren Selektionswert angesetzt werden. Erst dann werden wir imstande sein festzustellen, welche Korrekturen bei der Berechnung der Häufigkeit verschiedener Gruppen auf Grund des Mendelschen Gesetzes notwendig sind.

Praktisch wäre zu berücksichtigen, daß die serologische Unverträglichkeit der Ehegatten die Sterilität der Ehe bedingen könnte. Bekannt sind Fälle, wo die beiden Ehegatten, deren Ehe steril war, nach der Trennung mit anderen Gatten eine normale Fortpflanzungsfähigkeit aufwiesen.

Das Hauptergebnis dieses Kapitels möchte ich also in folgender Weise zusammenfassen: Die Vererbbarkeit und Dominanz der isoagglutinablen Eigenschaften *A* und *B* sind sicher. Eine genaue Erbformel läßt sich noch nicht aufstellen, da die Frage des Selektionswertes der Gruppen noch nicht gelöst ist. Qualitative Betrachtung spricht gegen die Annahme multipler Allelomorphen. Vorliegende Untersuchungen sprechen mit Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Entwicklungsaussichten mancher gruppenfremden Früchte, namentlich aber der *AB*-Gruppe geringer sind.

#### 4. Die serologischen Rassen bei Menschen.

##### a) Betrachtungen über die phylogenetische Entstehung der isoagglutinablen Eigenschaften.

Im vorigen Kapitel wurde auseinandergesetzt, daß wir innerhalb der Art durch serologische Methoden gruppenspezifische konstitutionelle Eigenschaften unterscheiden können. Es fragt sich aber, ob wir daraus den Begriff einer serologischen Rasse postulieren können. Ich will etwas näher auf die Diskussion der Anthropologen in bezug auf die Frage eingehen, was wir unter einer anthropologischen Rasse verstehen sollen. Scheidt kommt nach historisch-kritischer Besprechung zur Definition, daß „die innerhalb der Art ausgelesenen Eigenschaftsgruppen Rassen darstellen“. Definitionen, welche die Rasse als eine Gruppe von Menschen, durch diese oder jene Merkmale charakterisiert, bezeichnen, werden als unzweckmäßig gehalten. Eine Eigenschaftsgruppe, die aus anderen als selektiven Ursachen irgendwo verhältnismäßig gehäuft erscheint, z. B. in einer Familie, stellt nach Scheidt keine Rasse dar. „Theoretisch könnte man sich zwar denken, daß eine Rassenentstehung durch eine dauernde, ungestörte Vermehrung eines Eigenschaftskomplexes ohne Auslese möglich ist. Eine solche Annahme rechnet aber nicht mit der Mischänderung, nicht mit den Erbänderungen, Genkoppelungen und dergleichen. Aus alledem geht hervor, daß die gemeinsame Abstammung allein ohne Auslese oder ausleseähnliche Einflüsse nicht zur Häufung bestimmter Eigenschaftsgruppen führen kann.

Man hat es also durch den durch Auslese zusammengeordneten und erhaltenen Eigenschaftsgruppen tatsächlich mit einem besonderen nach Herkunft

und Bedeutung eigenartigen Teil der Erbmasse zu tun. Es ist nicht angängig, x-beliebig jeden Erbmassenteil, der Gemeinbesitz einer größeren Zahl von Individuen war oder ist, ohne Rücksicht auf die wahrscheinliche Entstehung der betreffenden Eigenschaftskombination als Rasse zu bezeichnen. In diesem letzten Falle gäbe es so viele Rassen, als es Erbmassen gibt.“

Ich glaube, daß die Befunde der Immunitätsforschung eine andere Definition der Rasse verlangen. Zunächst sehen wir, daß die Eigenschaften *A* und *B* lebensfähig sind, daraus aber ihren Selektionswert abzuleiten und gerade aus diesem Grunde ihnen die Dignität eines Rassenmerkmals anzuerkennen, scheint mir unmöglich; denn alles, was lebt, ist lebensfähig, und aus der Tatsache des Lebens und Erhaltenseins allein können wir schwierig die einzelnen Merkmale in solche einteilen, die als rassenmäßig betrachtet werden können, und solche, die es nicht verdienen. Selbst aber eine engere Umschreibung des Selektionswertes gibt hier keinen reellen Inhalt. Ich werde später zeigen, daß manche Krankheitsanlagen mit den Gruppen korreliert sein können. Wir könnten uns z. B. vorstellen, daß in den Chromosomen in der Nähe der Erbfaktoren *A* oder *B* bei manchen Individuen eine Mutation stattfindet, die einen besonderen Selektionswert in bezug z. B. auf Diphtherie darstellt. In diesen Fällen wäre eine solche Population im Kampfe ums Dasein besser gestellt, während eine andere Population *A* bzw. *B* ohne diesen mutierten Selektionsfaktor denkbar ist. Da in unserem Beispiel der Bestandteil *A* im ersten Fall lebenserhaltend ist (dank der Korrelation mit der Diphtherieimmunität), so würden wir zu dem unlogischen Schluß kommen, daß in einem Fall der Bestandteil *A* als rassenmäßiges Differenzierungsmerkmal anzuerkennen, in anderem Falle abzulehnen ist. Die Betonung des Selektionswertes einer Eigenschaft für ihre Verwendung als Rassenkriterium scheint mir daher unmöglich, falls das Merkmal nicht unmittelbar, sondern durch Koppelung mit anderen Eigenschaften lebenserhaltend ist.

Die anthropologischen Rassen suchte man durch mehrere Merkmale zu umschreiben. Eine solche Möglichkeit beruht aber wohl darauf, daß diese Eigenschaften durch Auslese zusammengehalten oder bei der Vererbung gekoppelt und daher innerhalb vieler Generationen schwer spaltbar sind. Im Prinzip dürfte es aber gleichgültig sein, ob wir ein einziges Merkmal oder ein Komplex von gekoppelten Eigenschaften ins Auge fassen. Für die Definition anthropologischer Merkmale müssen wir daher nur die theoretische Zweckmäßigkeit und heuristischen Wert berücksichtigen. Welche Eigenschaften nur Varianten, und welche bestimmte anthropologische Rassen charakterisieren, d. h. die biologische Dignität der Merkmale, hängt lediglich von ihrer Verwendbarkeit ab, naturwissenschaftliche Systeme zu konstruieren. In der Biologie werden Populationen, die sich in bezug auf einzelne vererbare Merkmale unterscheiden, als Rassen (eventl. Elementarrassen) bezeichnet, und es liegt gar kein Grund vor, diese Definition, die nicht das Selektive, sondern das Vererbare in den Vordergrund stellt, auf die anthropologischen Probleme nicht anzuwenden, falls dieses Kriterium ein harmonisches Bild des Weltgeschehens ergibt. Nun haben unsere Untersuchungen, die gegenwärtig von so vielen Seiten eine Bestätigung und Vertiefung erfahren haben, gezeigt, daß der Begriff der „serologischen Rasse“ einen großen heuristischen Wert hat. Wir haben hier mit Eigenschaften zu tun, die als Erbeinheiten auftreten, sich gegenseitig in ihrer Erbmasse nicht beein-

flussen, in keine Koppelungen einzutreten brauchen und keine Mischänderung erfahren, wogegen selektive Vorgänge bei gegenseitigen Vermischungen durch die Heterospezifität denkbar sind und aufzutreten scheinen. Trotzdem somit einzelne Forscher sich anfangs über die Berechtigung des Begriffes einer serologischen Rasse ablehnend äußerten, hat sich dieser Begriff schnell eingebürgert. Bevor ich die anthropologische Bedeutung dieser Merkmale bespreche, möchte ich über die phylogenetische Entstehung, soweit dies bekannt ist, berichten.

Von Dungen und Hirszfeld und Brokmann konnten beweisen, daß die isoagglutinablen Eigenschaften, die bei den Menschen auftreten, auch bei Säugtieren angetroffen werden. Die eigentümlichen Beziehungen konnten auf zweifache Weise demonstriert werden. Es zeigte sich, daß normale Sera mancher Tiere, die Menschenblutsorten *A* und *B* gruppenspezifisch agglutinieren können. Es ist auffallend, daß hier bereits individuelle Verschiedenheiten zum Ausdruck kommen, indem z. B. das eine tierische Serum die Menschenblutkörperchen *A*, das andere die Blutkörperchen *A* und *B* agglutiniert usw. In manchen Seren sind die gruppenspezifischen Agglutinine durch eine Artkomponente verdeckt. Ein solches Serum agglutiniert zunächst die Blutkörperchen aller Menschen, absorbiert man es aber mit dem Menschenblut der Gruppe *O*, so agglutiniert es nicht mehr die zur Absorption benutzten Blutkörperchen, häufig aber die Erythrocyten *A* und *B*.

Nach neueren, noch nicht publizierten Untersuchungen v. Dungen kommt das gruppenspezifische Agglutinin  $\alpha$  auch manchmal im Blutplasma von *Maja squinado*, eines kurzschwänzigen Krebses, vor. Die meisten Exemplare dieser Krebsart beeinflussen menschliches Blut überhaupt nicht, einzelne alle menschlichen Blutkörper und andere nur die menschlichen Blutkörper, welche den Bestandteil *A* enthalten. Der Bestandteil *A* konnte in den Blutkörperchen der Krebse nicht aufgefunden werden (auch nicht durch Bindung nachzuweisen), auch wenn diese im Blutplasma das Agglutinin  $\alpha$  nicht enthielten. Bei anderen Seetieren (*Octopus vulgaris*, *Sipunculus nudus*, *Scyllium*, *Arbacia Strongylocent. lividus*) wurden gruppenspezifische Substanzen der menschlichen Blutkörper nicht gefunden und ebenso auch nicht die gruppenspezifischen Agglutinine.

Dölter gab noch ein elegantes Mittel an, die gruppenspezifische Komponente tierischer Sera zu demonstrieren. Wie ich mit *Bialosuknia* feststellen konnte, wirken verschiedene Antikörper bei verschiedenen Temperaturen; übersteigt man eine gewisse Temperatur, so geht die Agglutination, wie dies Landsteiner zuerst zeigte, auseinander. Ich habe die Temperaturen, innerhalb welcher die betreffenden Antikörper wirken, ihre Wärmeamplitude genannt. Dölter zeigte nun, daß die Wärmeamplitude der artspezifischen normalen Antikörper für Menschenblut häufig geringer ist als diejenigen der gruppenspezifischen Antikörper, so daß es manchmal gelingt, wenn man die Reaktion im Brutschrank ansetzt, schon ohne Absorption die gruppenspezifischen Agglutinine für das Menschenblut in den tierischen Seren nachzuweisen. Es wäre möglich, daß die Existenz solcher gruppenspezifischen Antikörper bei Tieren durch ähnliche Gesetze, wie die Landsteinersche Isoagglutininregel, bedingt ist und daß in den Blutkörperchen der Tiere ähnliche Bestandteile wie das Menschen-*A* und -*B* vorhanden wären. Der Nachweis der Bestandteile *A* und *B* bei Tieren ist teilweise gelungen.



Von Dungern und Hirszfeld zeigten, daß sehr viele Säugetierblutsorten das menschliche anti-*B* aus Menschenserum absorbieren. Eine vollkommene Identität ist hier nicht anzunehmen, da daß tierische *B* mit dem anti-*B* der tierischen Sera nicht reagiert. Diese Befunde wurden von Landsteiner, Schiff und Adelsberger und Dölter bestätigt. Białosuknia und Kaczkowski, Amsel, Halber und Hirszfeld konnten wiederum nachweisen, daß das Blut mancher Hammel (Gruppe „A“) das Menschenisoagglutinin anti-*A* absorbiert, und schließlich stellten dasselbe Szymanowski, Stetkiewicz und Frl. H. Wachler für das Schweineblut fest. Inwieweit wir bei den Eigenschaften *A* der Hammel und Schweine mit Menschen-*A* identischen Strukturen zu tun haben, kann ich noch nicht sicher sagen, die Arbeiten mit der von Landsteiner eingeführten Technik sind im Gange. In diesem Zusammenhang ist von besonderem Interesse, wie sich die Bluteigenschaften der Affen verhalten. Mit v. Dungern hatte ich die Gelegenheit zwei Schimpansensera zu untersuchen, und in beiden Fällen konnten wir ein anti-*B* entsprechend der Gruppe *A* nachweisen. Wir haben schon damals die Vermutung geäußert, daß Untersuchungen anthropoider Affen in bezug auf die Anwesenheit der Eigenschaften *A* und *B* von allergrößter Bedeutung sein würden, und daß die Befunde unter Umständen eine polyphyletische Entstehung der Menschheit wahrscheinlich machen könnten<sup>1)</sup>. Wir vermochten damals aus äußeren Gründen diese Arbeit nicht fortzusetzen, Landsteiner und Miller publizierten unlängst diesbezüglich wichtige und bedeutsame Beobachtungen.

Bekanntlich lassen sich durch Präzipitationsreaktionen die Sera der Menschen und der anthropoiden Affen nicht mit Sicherheit unterscheiden. Den Verfassern gelang der Nachweis, daß die Blutkörperchen bei anthropoiden Affen und bei Menschen verschieden sind; die Absorption mit dem einen Blut hinterläßt Agglutinine für das andere. Absorptionsversuche und quantitative Bestimmungen der Titerhöhe erwiesen, daß die Differenz zwischen dem Blut der anthropoiden Affen und der Menschen geringer ist, als zwischen dem Blut der anthropoiden und niederen Affen. Die serologische Betrachtung bestätigt demnach die Annahme der Zoologen, daß der *Homo sapiens* nicht von den Anthropoiden unmittelbar stammt, sondern mit ihnen aus einer gemeinsamen Wurzel hervorgeht.

Entsprechend den Beobachtungen von v. Dungern und Hirszfeld konnten Landsteiner und Miller nachweisen, daß in der Tat viele Affenblutsorten das Menschenisoagglutinin binden. Verff. führten aber eine verfeinerte Technik ein, indem sie Kaninchenimmunsera gegen das Blut von Menschen und Affen herstellten und sie dann mit dem Menschenblut der Gruppe *O* absorbierten, andererseits die Isoagglutinine an die Blutkörperchen zuerst binden ließen, um sie dann bei 56° wieder zurückzugewinnen. Sie erhielten dadurch Immunsera bzw. „gereinigte“ Agglutininlösungen, die spezifischer eingestellt waren, als die Normal-

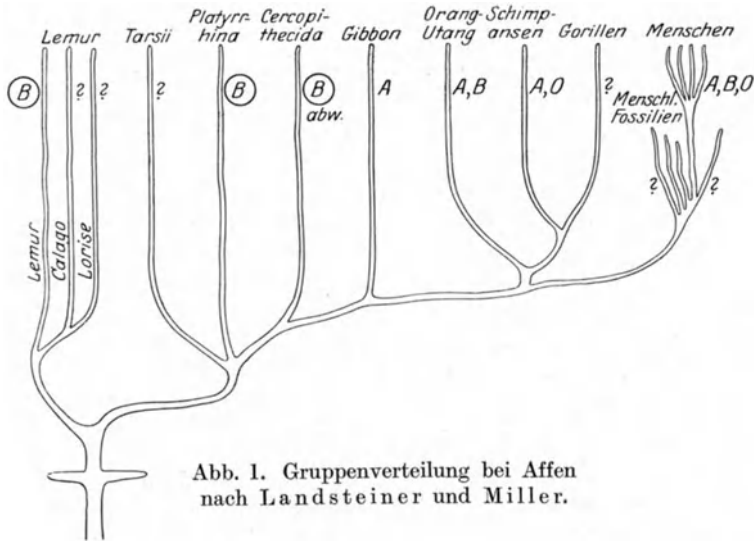
<sup>1)</sup> Wir schrieben (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 11, S. 548. 1911): „Es wäre wichtig, die anthropoiden Affen in ausgedehntem Maße zu untersuchen und mit verschiedenen Menschenrassen zu vergleichen, zumal die neuesten anthropologischen Untersuchungen, die durch Melchers und Klatsch angebahnt wurden, darauf hinweisen, daß das Menschengeschlecht aus verschiedenen Rassen zusammengesetzt sein kann, von denen eine jede einem anderen Anthropoiden nähersteht“.

sera. Mit Hilfe dieser verfeinerten Technik stellten Verff. die wichtige Tatsache fest, daß lediglich das Blut der anthropoiden Affen mit dem Menschenblut identische, gruppenspezifische Bestandteile aufweist. Von 18 untersuchten Schimpansen gehörten 3 der Gruppe I und 12 der Gruppe II (A). Von 6 untersuchten Orangutangans gehörten 2 der Gruppe A, 3 der Gruppe B, 1 der Gruppe AB, 1 untersuchter Gibbon gehörte der Gruppe A an. Weiter untersuchten Verff. niedere Affen. 76 Individuen, die 36 verschiedenen Spezies angehörten, und zwar: 46 Individuen, die 18 Spezies der Familie Cercopitheciidae (Affen der alten Welt) angehörten, agglutinierten weder mit Menschen anti-A, noch mit anti-B-Seren. 22 Individuen, die verschiedenen Spezies der Familie Platyrrhinen angehörten, reagierten mit anti-A-Seren. 8 Individuen von 6 Spezies der Familie Lemuroiden reagierten positiv mit anti-A-Seren. Durch Untersuchungen der absorbierten Immunsere sowie mit gereinigten Isoagglutininlösungen konnte jedoch festgestellt werden, daß diese Bestandteile zwar den gruppenspezifischen Eigenschaften des Menschenblutes ähnlich, aber mit ihnen nicht identisch sind. Es ist bemerkenswert, daß ganze Familien durch bestimmte serologische Faktoren charakterisiert sind. Eine B-ähnliche Eigenschaft wurde, wie erwähnt, bei allen Affen der Familie Platyrrhinen gefunden (Genera Cebus, Lagotrix, Ateles, Mycetes, Chrysothrix, Nyctipithecus), in der Familie der Marmosets (Hapalidas) und Lemur (Lemuridas), dagegen wurde keine gruppen-, spezifische Differenzierung bei Cercopitheciiden (Genera Papio, Cercopithecus, Cercicelus, Macacus) festgestellt.

Die Beobachtungen ergeben demnach, daß A- und B-ähnliche Strukturen auch bei Tieren nachgewiesen werden können, daß aber mit A- und B- identische Bestandteile nur bei anthropoiden Affen vorzukommen scheinen<sup>1)</sup>. Diese Befunde zeigen bereits, daß es unrichtig ist, a priori die Rasse O als die primäre aufzufassen und die Entstehung der Rassen A und B als innerhalb des Menschengeschlechtes aus der Gruppe O durch Mutation erschienen anzunehmen. Nimmt man an, daß ein Teil des Menschengeschlechtes AAbb, der andere Teil BBaa besaß, so müßte infolge der Kreuzung auf Grund des Mendelschen Gesetzes ab (Gruppe O) entstehen. Falls dieser Gruppe aber ein Selektionswert zukommt (eventl. auch im intrauterinen Leben), so könnte sie ein zahlenmäßiges Übergewicht gewinnen. Angenommen, daß die Gruppen innerhalb des Menschengeschlechtes durch Mutation entstanden sind, so könnten trotzdem A und B primär sein, aus welchen die O-Gruppe als Verlustmutante entstanden ist. Schiff und Adelsberger sowie Bernstein nahmen an, daß die Gruppe O bei Menschen primär vorhanden sein mußte, und daß aus ihr durch Mutation die Gruppe A bzw. B entstanden ist. Dies kann, dies braucht aber nicht zu sein. Ich möchte nur betonen, daß die Gruppe O keineswegs die Spezies zu charakterisieren braucht. Sie enthält eben recessive Eigenschaften (ab oder R), die von dem Artmerkmal unabhängig phylogenetisch dem Vorhandensein der dominanten Eigenschaften A oder B nicht voranzugehen braucht. Der Mangel der dominanten Eigenschaften, wie z. B. die Pigmentlosigkeit oder die angeborene Taubstummheit, sind ja recessiv gegenüber dem Vorhandensein des Pigmentes oder des Gehörs, ähnlich wie die Eigenschaft O recessiv zu A oder B ist. Wir betrachten aber

<sup>1)</sup> Für A steht, wie erwähnt, eine genaue Analyse bei Hammeln und Schweinen noch aus.

den Albinismus oder die Taubstummheit nicht als den primären Zustand der Menschheit, aus welchem durch Mutation die pigmentierten oder hörenden Rassen entstanden sind. Wir müssen demnach entweder annehmen, daß die gruppenspezifische Differenzierung der Entstehung der Menschen und Anthropoide vorausging, oder daß gleichsinnige Mutationen, sowohl bei Anthropoiden wie bei Menschen stattgefunden haben oder schließlich, daß verschiedene Anthropoiden und Menschen bestimmter Gruppen aus gemeinsamen Wurzeln stammen, die wir serologisch verfolgen und festlegen können. Die Zeichnung aus der Arbeit von Landsteiner und Miller stellt schematisch das Gesagte dar (die eingeklammerten Zahlen bedeuten B-ähnliche Bestandteile).



Es sei noch erwähnt, daß Landsteiner und Miller sich die Frage vorlegten, ob eine serologische Differenzierung innerhalb der Spezies nicht bei solchen Arten auftritt, die durch Kreuzung zweier serologisch differenten Arten entstanden sind und die dann bei  $F_2$  zurückschlägt. Die gruppenspezifische Differenzierung innerhalb einer Spezies wäre dann der Beweis polyphyletischen Ursprungs, wie wir dies mit v. Dungern für das Menschengeschlecht zur Diskussion stellten.

Wie wir sehen, ist die Lösung der Frage noch nicht reif. Es wäre von größter Wichtigkeit, daß man Massenuntersuchungen bei anthropoiden Affen vornimmt, um zu sehen, ob die Gruppenverteilung bei Anthropoiden nicht in verschiedenen Gegenden verschieden ist, ähnlich wie wir dies für Menschenrassen nachgewiesen haben, namentlich, ob nicht eine gewisse Koinzidenz zwischen der Gruppenhäufigkeit bei Menschen und bei Tieren vorhanden ist. Man sieht, daß dieses Problem noch große Arbeit und Geldmittel verlangt. Die Immunitätsforschung kann aber das stolze Bewußtsein haben, daß ihre Methodik bei den tiefsten biologischen Problemen, wie die Eruiierung des Werdeganges der Menschheit und der phylogenetischen Stellung von *Homo sapiens*, Anwendung finden kann.

Das Ergebnis dieses Kapitels möchte ich folgendermaßen zusammenfassen. Mittels der Isoagglutinine können wir serologische Rassen bei Menschen unterscheiden. *A*- und *B*-ähnliche Eigenschaften kommen bei Tieren vor, *B*-identische Bestandteile anscheinend nur bei anthropoiden Affen. Auf welche Weise die Bluteigenschaften entstanden sind, ob innerhalb des Menschengeschlechtes, oder ob *A*-Menschen und *A*-Affen aus einer gemeinsamen serologischen Wurzel stammen, sowie welche Eigenschaften primär waren, läßt sich noch nicht entscheiden.

### b) Die Blutgruppen in der Anthropologie.

Die Tatsache der Konstanz der Blutgruppen und ihrer gesetzmäßigen Vererbung legte den Gedanken nahe, die serologische Forschung für die Anthropologie nutzbar zu machen. Durch einen Zufall des Krieges war ich in der Lage, an der mazedonischen Front bei vielen Völkern solche Untersuchungen anzustellen. Die Versuche, die ich gemeinsam mit meiner Frau, Dr. Hanna Hirszfeld, ausführte, wurden bereits 1918, während des Krieges, abgeschlossen, begegneten aber anfangs einem solchen Mißtrauen, daß eine angesehene Zeitschrift, nachdem sie das Manuskript 9 Monate behalten hat, uns es zurückschickte mit der Motivierung, daß das Thema die Ärzte nicht interessiert! — Das führende englische Blatt *Lancet* war liberaler und brachte unsere Arbeit innerhalb weniger Wochen zum Druck, trotzdem die Redaktion zur Vorsicht bei der Bewertung der Resultate mahnte. Zweifellos wären die Ergebnisse der serologisch-anthropologischen Aufnahmen jetzt viel weiter vorgeschritten, wenn man noch die Anwesenheit der farbigen Truppen in Europa ausgenutzt hätte; unsere Mitteilung in *Lancet*, sowie die ausführliche Arbeit in der „*Anthropologie*“ erschienen erst nach dem Abschluß des Friedens. Unsere Befunde wurden zunächst durch die Arbeit von Verzar gefolgt, der eine ähnliche Blutgruppenverteilung bei den Zigeunern fand, wie wir sie bei den Indiern feststellten. In Kürze folgten zahlreiche Beobachtungen fast aus der ganzen Welt, die die Brauchbarkeit der Serologie für anthropologische Probleme klar erwiesen haben. Das Material an der mazedonischen Front war ganz besonders günstig, da es sich um Soldaten handelte, die in dem gleichen Klima lebten, mit Ausnahme der Indier, die Vegetarianer waren, die gleiche Nahrung erhielten, denselben Krankheiten ausgesetzt waren und bei welchen die zufällige Häufung der Gruppen durch Familienzugehörigkeit keine Rolle spielt. Zum Verständnis der von uns erhobenen Befunde möchte ich in Erinnerung zurückrufen, daß die Gruppe IV von Jansky (*AB*), wie man leicht durch Absorptionsversuche feststellen kann, auf gemeinsamem Vorkommen von *A* und *B* beruht. Von Dungen und Hirszfeld haben die Prozentsätze von *AB* (IV) mit der Wahrscheinlichkeitsrechnung aus der Häufigkeit von *A* und *B* abgeleitet. So z. B. wenn *A* in 40% und *B* in 10% auftritt (II und III), so finden wir  $AB = \frac{40}{100} \times \frac{10}{100} = \frac{400}{10000} = 4\%$ . (Richtiger wäre  $\frac{44}{100}$  mit  $\frac{14}{100}$  zu multiplizieren. Wir haben diesen kleinen Fehler Einfachheitshalber nicht berücksichtigt.) Nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung würden wir somit das *AB* in 4% erwarten. Wir haben mit meiner Frau die Häufigkeit von *AB* bei allen Völkern ausgerechnet und eine Annäherung gefunden, trotzdem *AB* meistens in der Realität etwas seltener vorkommt, als wir dies nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung erwarteten. Bernstein hat,

wie erwähnt, eine andere Erbformel vorgeschlagen und drei primitive Rassen angenommen, und die ursprünglichen Vertreter dieser Rassen berechnet. Ich werde die Berechnung von Bernstein in einer gemeinsamen Tabelle bringen. Jedenfalls dürfen wir, unabhängig von der Art der Berechnung der  $AB$ -Fälle, die Gruppe IV nicht als eine besondere Individualität betrachten und, falls wir die Häufigkeit von  $A$  und  $B$  berechnen wollen, so müssen wir die Gruppe  $AB$  zu  $A$  und  $B$  hinzuaddieren. Falls also  $A$  in 40%,  $B$  in 10% und  $AB$  in 4% vorgefunden wird, so müssen wir in Wirklichkeit die Gruppe  $A$  als 44%, die Gruppe  $B$  als 14% protokollieren.

Wie wir sehen werden, nimmt die Häufigkeit der Gruppe  $A$  von Westen nach Osten ab und die der Gruppe  $B$  im Gegenteil — zu. Um für diese Migrationen eine einheitliche Zahl zu finden, haben wir den Begriff des „biochemischen Rassenindex“ vorgeschlagen, worunter wir das Verhältnis von absoluten  $A$  zu absoluten  $B$  verstehen. Also  $\frac{A + AB}{B + AB}$ . Ob wir den Index als Hämooagglutinationsindex oder serologischen Index bezeichnen, ist natürlich irrelevant, es ist nur nicht zweckmäßig, wenn ein jeder Verfasser einen anderen Namen einführt. Dieser Begriff hat sich eingebürgert und die Arbeit auf diesem Gebiet erleichtert.

Liang betont allerdings, daß dieser Begriff unzweckmäßig ist, da wir die Eigenschaften einer Population nicht durch Teilung unabhängiger Merkmale ausdrücken sollen. Ich glaube aber, daß dies nützlich sein kann. Der Schädelindex stellt keine Erbinheit dar, ihm entsprechen mehrere unabhängige Erbfaktoren, und trotzdem erleichtert der Begriff die Einteilung der Individuen. Natürlich kann man den Begriff des serologischen Index nicht immer anwenden: dort, wo die Migrationen in einer Richtung verlaufen, wo also  $A$  und  $B$  gleichsinnig vermindert oder vergrößert werden, ist die Anwendung des biochemischen Rassenindex, wie dies richtig Snyder bemerkt, unzweckmäßig. Der Index ist demnach ungeeignet, eine Population gleichsam mit einem absoluten Merkmal zu charakterisieren, er erleichtert vorderhand das Einschreiben der Migrationen auf Grund serologischer Befunde. Wo wir isolierte Migrationen von  $A$  und  $B$  verfolgen wollen, ist natürlich dieser Begriff unverwendbar.

Ich fühle mich nicht berufen, eine Synthese der anthropologischen Befunde zu machen. Der von uns erhobene Befund, daß  $B$  von Westen nach Osten zunimmt und  $A$  abnimmt, legte den Gedanken nahe, daß wir in der Verteilung der Gruppen den Ausdruck für Völkermigrationen erblicken und daß  $A$  und  $B$  verschiedene Entstehungsorte haben. Diese Annahme schien meiner Frau und mir eine logische Notwendigkeit, unabhängig von irgendwelchen anthropologischen Voraussetzungen. Ich glaube der Sache am besten zu dienen, wenn ich das zerstreute Material in einer Tabelle zusammenstelle und gleichzeitig die genauen Tabellen und Zusammenstellungen, Berechnungen von Korrelationen und dergleichen verschiedener Autoren bringe. Am Schluß des Kapitels werde ich die Überlegungen und kartographische Aufnahmen von Ottenberg, Stefan und Bernstein vorlegen. Auf diese Weise hoffe ich, die weitere Arbeit auf diesem Gebiete den Spezialforschern zu erleichtern.

Technische Bemerkungen über die Ansetzung von Massenuntersuchungen folgen am Schluß.

Tabelle 21. Geographische Verteilung serologischer Gruppen.  
Volksgruppen europäischen Ursprungs

Verfasser	Volksgruppe	Zahl	Gruppen in %				Index
			O	A	B	AB	
L. und H. Hirszfeld . .	Engländer	500	46,4	43,4	7,2	3,1	4,5
Buchanan und Higley	Engländer	218	60,6	28,0	9,6	1,8	2,6
Tebbutt und McConnel	Weiß Australier	405	51,4	36,0	7,9	4,7	4,6
Dyke . . . . .	Schotten	72	42,7	40,0	10,7	6,6	2,7
Alexander . . . . .	Schotten	225	43,6	33,9	16,8	5,7	1,8
Tebbutt . . . . .	Weiß Australier	1176	52,6	36,8	7,4	3,0	3,8
Rietz . . . . .	Schweden	251	50,0	41,0	7,0	2,0	4,7
Hesser . . . . .	Schweden	533	36,9	46,9	9,7	6,4	3,3
Jervell . . . . .	Norweger	136	35,6	49,8	10,3	4,3	3,7
Jonsson . . . . .	Isländer	800	55,7	32,1	9,6	2,6	2,8
Buchanan und Higley	Skandinavier	138	33,4	48,6	13,7	4,3	2,9
Snyder . . . . .	Holländer	200	42,0	44,0	9,0	5,0	3,5
Lindberger . . . . .	Schweden	500	33,5	51,0	10,0	5,5	3,6
Johannsen . . . . .	Dänen	150	47,3	36,7	12,0	4,0	2,5
Sandford . . . . .	Nordamerika, gem.	3000	44,5	42,3	8,7	4,5	3,5
Culpepper u. Ableson	Nordamerika, gem.	5000	44,4	36,0	14,2	5,1	3,9
Karsner . . . . .	Nordamerika, gem.	—	46,2	42,4	8,3	3,1	2,9
Moss . . . . .	Nordamerika, gem.	80	43,0	40,0	7,0	10,0	3,1
Ottenberg . . . . .	Nordamerika, gem.	286	44,0	42,0	12,0	2,0	3,1
Jones . . . . .	Nordamerika, gem.	197	47,2	35,5	13,7	3,5	2,0
Hektoen . . . . .	Nordamerikaner		47,0	34,0	10,0	9,0	2,27
Buchanan und Higley	Nordamerikaner	1536	46,9	40,8	8,5	3,6	3,7
Snyder . . . . .	Nordamerikaner	1000	45,0	42,0	10,0	3,0	3,0
Staquet . . . . .	Belgier	1072	47,9	41,8	7,1	3,2	4,4
L. und H. Hirszfeld . .	Franzosen	500	43,2	42,6	11,2	3,0	3,2
Weil . . . . .	Franzosen		43,0	45,0	10,0	2,0	3,9
v. Dungern u. Hirszfeld	Deutsche	348	36,0	47,3	11,3	5,7	3,1
Decastello u. Stürli . .	Deutsche	155	42,6	37,4	17,4	2,6	2,0
Buchanan und Higley	Deutsche	106	38,6	47,1	10,3	4,0	3,5
Verzar und Weszeczky	Deutsche	476	40,8	43,5	12,6	3,1	2,9
Schiff und Ziegler . . .	Deutsche	750	37,8	39,4	16,4	6,4	2,1
Steffan . . . . .	Deutsche	500	39,8	42,8	14,0	3,4	2,8
Schütz und Wöhlisch . .	Deutsche (Schleswig)	1679	42,7	42,7	11,7	2,9	3,1
Sucker . . . . .	Deutsche (Leipzig)	1000	34,5	41,5	16,5	7,5	2,0
Manuila . . . . .	Deutsche (Transsylvanien, Sachsen)	301	33,5	50,5	12,0	4,0	3,4
Manuila . . . . .	Deutsche (Banat, Schwaben)	414	40,0	42,1	14,0	3,9	2,6
Plüss . . . . .	Deutscheschweizer	543	42,6	43,1	8,8	5,5	4,0
Schütz - Steffan . . . .	Deutsche (Angeln, Nordeurop. Typus)	253	39,5	50,6	7,5	2,4	5,3
Ketterer - Steffan . . .	Deutsche (Peterstal, alpiner Typus)	502	31,8	56,0	7,8	4,4	4,9
Steffan . . . . .	Dtsch. Marine, Kiel	1353	37,4	45,7	12,3	4,5	3,0
Klein und Osthoff . . .	Deutsche (Westfal.)	1229	38,9	42,9	13,6	4,6	2,6
Wiechmann und Paal	Deutsche in Köln	1100	42,0	44,5	11,0	2,5	3,5
Gundel . . . . .	Deutsche (Schlesw.-Holstein)	1117	39,2	43,6	12,1	4,9	2,8
Gundel . . . . .	Deutsche (Schlesw.-Holstein)	3156	40,7	41,3	12,5	5,3	2,6

Tabelle 21 (Fortsetzung).  
Volksgruppen europäischen Ursprungs.

Verfasser	Volksgruppe	Zahl	Gruppen in %				Index
			O	A	B	AB	
Clairmont . . . . .	Deutschschweizer Zürich	2500	38,2	45,8	12,3	3,7	3,6
Schneider . . . . .	Deutsche (Frankfurt a. M.)	1006	44,7	40,0	10,2	5,1	3,0
Hoche, O., Moritsch, P.	Wiener	1000	33,1	39,9	20,1	6,9	1,73
Schiff (zusammen) . . .	Berliner	2500	35,0	44,0	15,0	6,0	2,9
Otto . . . . .	Deutsche (Potsdam)	500	33,8	41,8	16,8	7,6	2,0
Landsteiner . . . . .	Österreicher	—	42,0	40,0	10,0	8,0	2,6
L. und H. Hirszfeld . .	Italiener	500	47,2	38,0	11,0	3,8	2,8
Cavalieri . . . . .	Italiener (Pavia)	139	35,9	51,0	8,6	4,1	4,3
Mino . . . . .	Italiener (Torin)	734	38,6	34,2	10,4	6,5	3,0
Rizzatti . . . . .	Italiener	559	46,3	45,0	6,0	2,7	5,4
Kassovitsch . . . . .	Tschechen	—	39,2	40,0	12,4	7,8	2,4
Verzar und Weszeczky	Ungarn	1500	31,0	38,0	18,8	12,2	1,6
Manuila . . . . .	Ungarn	688	27,8	40,8	20,2	11,2	1,6
Popovicu . . . . .	Rumänen	3650	36,02	41,0	16,7	7,2	2,01
Manuila . . . . .	Rumänen	1521	33,7	43,3	15,6	7,4	2,2
L. und H. Hirszfeld . .	Serben	500	38,0	41,8	15,6	4,6	2,5
L. und H. Hirszfeld . .	Bulgaren	500	39,0	40,6	14,2	6,2	2,6
Manuila . . . . .	Bulgaren	372	31,5	45,4	14,8	8,3	2,3
L. und H. Hirszfeld . .	Griechen	500	38,2	41,6	16,2	4,0	2,5
Manuila . . . . .	Slowaken	461	44,7	31,3	15,8	8,2	1,7
Manuila . . . . .	Kleinrussen	400	18,0	39,2	22,5	20,3	1,4
L. und H. Hirszfeld . .	Russen	1000	40,7	31,2	21,8	6,3	1,3
Avdeieva u. Grizevicz	Russen	1600	32,0	38,5	23,0	6,5	1,5
Schiamoff u. Jelanski	Russen	212	35,4	38,2	20,3	6,1	1,6
Barinstein . . . . .	Russen	295	36,3	38,6	20,7	4,4	1,7
Wagner . . . . .	Russen	1000	36,7	32,7	22,9	7,7	1,3
Wagner . . . . .	Russen (Ural)	350	35,7	31,3	23,6	9,4	1,2
Streng . . . . .	Finnländer	1506	33,9	43,0	17,3	5,8	2,1
	dav. „reine“ Finnl.	531	30,7	43,5	18,0	7,0	1,9
Halber u. Mydlarski .	Polen (Soldaten)	11488	32,5	37,6	20,9	9,0	1,5
Halber - Kaczynski . .	Polen (Soldaten)	1150	32,6	40,5	20,3	6,5	1,7
Hirszfeld - Zborovski .	Gebärende Frauen Warschau	720	34,7	37,6	18,8	8,9	1,6
L. und H. Hirszfeld . .	Mazed.(spaniolische) Juden	500	38,8	33,0	23,2	5,0	1,3
Halber und Mydlarski	Polnische Juden	813	33,1	41,5	17,4	8,0	1,9
Schiff und Ziegler . . .	Deutsche Juden	230	42,1	41,1	11,9	4,9	2,7
Manuila . . . . .	Rumänische Juden	211	26,1	38,8	19,8	15,3	1,6
Verzar u. Weszeczky .	Zigeuner	385	34,2	21,1	38,9	5,8	0,6
Parr (nach Snyder) . . .	Armenier	213	22,5	51,6	13,1	12,6	2,1

Tabelle 22. Volksgruppen außereuropäischen Ursprungs.

Verfasser	Volksgruppe	Zahl	Gruppen in %				Index
			O	A	B	AB	
L. und H. Hirszfeld . .	Araber	500	43,6	32,4	19,0	5,0	1,5
L. und H. Hirszfeld . .	Madegassen	400	45,5	36,2	23,7	4,5	1,0
L. und H. Hirszfeld . .	Senegalneger	500	43,2	22,4	29,2	5,0	0,8
Pirie . . . . .	Südafr. Bantuneger	250	52	27,2	19,2	1,6	1,4
Lewis und Henderson .	Amer. Neger	270	49,0	26,9	18,4	5,5	1,4
Bruynoghe u. Walravens	Haut-Katanga (Kongo)	—	45,6	22,2	24,2	8	0,93
L. und H. Hirszfeld . .	Indochinesen	500	42,0	22,4	28,4	7,2	0,8
Bais und Verhoeff . .	Ostindien, Java	1346	39,9	25,7	29,0	5,4	0,9
Bais und Verhoeff . .	Ostindien, Sumatra	546	43,7	23,0	29,0	4,3	0,82
Bais und Verhoeff . .	Chinesen	592	40,2	25,0	27,6	7,2	0,92
Cabrera - Wade . . .	Chinesen	—	32,0	24,0	34,0	10,0	0,7
Kilgore, Liu - Hua . .	Chinesen	100	28,0	36,0	25,0	11,0	1,3
Liu - Heng - Wang . . .	Chinesen	1000	30,0	25,0	34,0	10,0	0,79
Coca - Deibert . . . . .	Chinesen	111	29,0	32,0	29,0	10,0	1,08
Liang . . . . .	Chinesen	1000	38,3	30,3	25,7	6,0	1,13
Li - Chi - Pan . . . . .	Chinesen	1500	31,3	38,1	20,7	9,9	1,2
Fukamachi . . . . .	Chinesen	80	33,7	33,7	25,0	7,6	1,2
Fukamachi [S. <sup>1</sup> ] . . . .	Chinesen	45	31,1	37,7	24,4	6,6	1,4
Fukamachi [S. <sup>1</sup> ] . . . .	Chinesen (nördlich)	35	37,2	28,5	25,7	8,5	1,0
L. und H. Hirszfeld . .	Inder	1000	31,3	19,0	41,2	8,5	0,6
Coca - Deibert . . . . .	Indianer	862	77,7	20,2	2,1	—	—
Nigg - Clare . . . . .	Indianer	517	70,8	28,63	0,39	0,19	—
Snyder . . . . .	Indianer	1104	79,1	16,4	3,4	0,9	—
Snyder . . . . .	Indianer (reine)	483	91,3	7,7	1,3	—	—
Tebbut und Connel . .	Uraustralier	141	57,0	38,5	3,0	1,5	—
Tebbutt . . . . .	Uraustralier (South Wales)	192	56,2	38,5	4,1	1,04	—
Heydon und Murphy .	Melanesier (Neu-Guinea)	753	53,7	26,8	16,3	3,2	1,54
Kabrera und Wade . .	Philippin. (Malaien)	204	64,7	14,7	19,6	1,0	0,7
W. Paseual . . . . .	Philippiner	183	40,0	24,0	30,0	6,0	0,8

## Verteilung der Blutgruppen bei Ainu, Koreaner und Manchus.

Autoren	Ort der Untersuchungen	Zahl der Untersuchten	Gr. I	Gr. II	Gr. III	Gr. IV	Index
			O	A	B	AB	
			%	%	%	%	
Ninomiya . . . . .	Aino in Hokkaido	205	19,0	32,7	34,5	13,7	0,98
Kishi . . . . .	Aino in Karafuto	205	37,1	24,4	32,7	5,8	0,78
Fukamashi . . . . .	Koreaner in Seoul	179	24,6	35,7	25,1	14,5	1,26
Fukamashi . . . . .	Korean. i. Pyengyan	184	31,5	29,9	27,7	10,8	1,05
Kirihara und Haku . .	Koreaner in Zennan	171	19,9	41,5	25,7	12,9	1,41
Kirihara und Haku . .	Koreaner i. Chukaku	112	17,9	36,6	33,7	12,5	1,08
Kirihara und Haku . .	Koreaner in Keiki	311	27,3	32,8	7,1	7,1	1,00
Kirihara und Haku . .	Koreaner in Heian	354	30,5	27,4	34,5	7,6	0,83
Fukamachi . . . . .	Mukden (Mandsch.)	199	26,6	26,6	38,2	8,5	0,75
Kirihara und Haku . .	Mukden (Mandsch.)	236	—	—	—	—	0,81
Kishi . . . . .	Giljak in Karafuto	62	50,0	27,4	14,5	8	1,56
Kishi . . . . .	Orokko in Karafuto	89	30,3	24,7	37,1	7,8	0,72

1) Nach Steffan.



Verteilung der Blutgruppen bei den Einwohnern der Insel Formosa und den südlichen Inseln in Japan nach Kirihara und Haku.

Name des Ortes	Zahl der Untersuchten	Gr. I	Gr. II	Gr. III	Gr. IV	Index
		O	A	B	AB	
		%	%	%	%	
Okinawa . . . . .	262	23,7	37,2	19,3	9,8	1,61
Itoman . . . . .	134	28,6	35,7	21,9	13,8	1,38
Miyako . . . . .	150	42,7	26,0	24,0	7,3	1,60
Ishigaki . . . . .	200	28,5	32,0	33,5	11,0	0,96

Namen der Stämme auf Formosa.

1. Amis . . . . .	231	37,2	26,0	24,2	12,6	1,05
2. Amis . . . . .	236	27,1	41,1	18,6	13,2	1,70
3. Paiwan (Puyuma) . . . . .	135	35,6	19,7	36,6	11,1	0,64
4. Paiwan (Tsarisen) . . . . .	80	52,5	8,7	37,5	1,3	0,25
5. Tso-o . . . . .	76	59,2	32,9	6,6	1,3	4,30
6. Tso-o . . . . .	117	63,3	23,9	11,9	0,9	1,90
7. Formosan (Emigranten von Fukien) . . . . .	234	42,7	19,1	20,9	7,3	0,93
8. Taiyal . . . . .	—	—	—	—	—	1,63

Verteilung der Blutgruppen auf Formosa nach Furnichi.

Name des Ortes	Zahl der Untersuchten	Gr. I	Gr. II	Gr. III	Gr. IV	Index
		O	A	B	AB	
		%	%	%	%	
Japaner auf Formosa . . . . .	416	31,08	38,70	21,63	8,63	1,56
Formosa (Emigranten von Fukien). . . . .	404	47,2	23,0	23,26	6,71	0,99
Taiyal (Stamm) . . . . .	150	31,33	39,33	22,0	7,34	1,57
Vonura (Stamm) . . . . .	20	45,0	25,0	15,0	5,0	2,0

Serologisch-anthropologische Untersuchungen in Japan.

Autoren	Ort der Untersuchungen	Zahl der Untersuchten	Gr. I	Gr. II	Gr. III	Gr. IV	Index
			O	A	B	AB	
			%	%	%	%	
Hara u. Kobayashi . . . . .	Nagano	353	24,2	40,5	15,8	19,5	1,57
Matsubara . . . . .	Sendai	151	32,5	37,0	19,2	11,3	
Mitomo . . . . .	Sendai	468	29,1	39,7	21,6	9,6	
Ninomiya . . . . .	Sendai	642	29,4	39,3	21,5	9,8	
Miyaji . . . . .	Niigata	1786	30,23	37,85	22,45	9,47	1,52
Shirai . . . . .	Tokio	317	31,5	37,5	21,5	10,4	
Nakajima . . . . .	Tokio	501	31,1	38,5	22,4	8,0	
Nakajima . . . . .	Kyoto	509	28,7	41,7	20,2	9,4	
Oyamada . . . . .	Usaka	560	28,2	39,2	22,3	10,1	1,52
Abe . . . . .	Kure	353	30,31	38,24	24,36	7,08	1,44
Kiriharara u. Haku . . . . .	Japaner in Korea	502	29,4	42,2	20,6	7,8	1,76
Torii . . . . .	Fukuoka	87	23,0	46,0	20,0	11,0	1,83
Fukamachi . . . . .	Fukuoka	170	24,1	45,3	20,2	10,6	
Furuhata und Kishi . . . . .	Kanazawa	775	26,2	36,0	23,4	14,4	
Kawaishi u. Furuhashi . . . . .	Nagaya	1161	28,0	39,8	21,6	10,6	
Kawaishi u. Furuhashi . . . . .	Hida	1002	43,8	33,2	18,8	4,2	16,3
Zusammen		9337	29,36	38,87	20,98	10,20	1,57

Die Tab. 21 und 22 auf S. 430—433 bringen das vorliegende Material in allgemeiner Form ohne nähere Spezifizierung. Im folgenden werde ich das Material mancher Autoren einer näheren Betrachtung unterziehen. Ich möchte betonen, daß die Technik der Autoren verschieden war; manche Differenzen in den Ergebnissen sind dadurch zu erklären, und aus diesem Grunde gedenke ich das Material nicht nach den verschiedenen Völkern oder Rassen einzuteilen, sondern nach den Verfassern, um dadurch die Verschiedenheit der Technik nach Möglichkeit zu betonen. Das statistische Material, eingeteilt nach verschiedenen Gesichtspunkten, ist manchmal zu gering, um eine prozentuale Ausrechnung zu rechtfertigen. Ich bringe dieses Material, um die weitere Arbeit auf diesem Gebiete zu erleichtern.

Die gemeinsam mit meiner Frau vorgenommenen Untersuchungen wurden kurz in „Lancet“ mitgeteilt, eine ausführliche Publikation erfolgte in „Anthropologie“. Diese letzte Publikation wurde weniger beachtet als die englische, eine nähere Angabe unserer Befunde ist daher angezeigt.

Tabelle 23.  
Zusammenstellung der Ergebnisse von H. und L. Hirszfeld.

	O		A		B		AB		Summe
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	
England.									
Engländer . . . . .	180	44,6	180	44,6	31	7,7	12	3	403
Galier . . . . .	12		11		3		3		29
Schotten . . . . .	29		21		2				52
Irländer . . . . .	11		5						16
Italien.									
Norden (Piemont, Lombardien, Venedig) . . . .	90	44,8	84	41,8	20	9,9	7	3,5	201
Zentral (Toskanien, Marches, Umbrien, Rom, Abruzzen) . . . . .	43	54,4	27	34,3	4	5	5	6,3	79
Süden (Kampanien, Apulien, Kalabrien, Sizilien, Basikate) . . . . .	103	46,8	79	36,0	31	14	7	3,2	220
Griechenland.									
Kleinasien . . . . .	48	31,8	71	47	26	17	6	4	151
Altgriechenland . . . . .	50	38,5	55	47,2	21	16,6	4	3	130
Thrazien . . . . .	35		24		12		6		77
Insel des Archipels . . . . .	26		25		8		1		60
Insel Kreta . . . . .	15		20		6		1		42
Mazedonien . . . . .	14		10		3		1		31
Epirus . . . . .	3		3		2		1		9
Rußland.									
Großrußland (Zentral-) . . . . .	165	41,2	134	33,6	85	21,2	16	4	400
Ukraina (Kleinrußland) . . . . .	46	41,4	28	25,2	26	23,4	11	9,9	111
Sibirien . . . . .	130	40,3	98	30,5	74	23	20	6	322
Wolgagebiet (Astrachan, Kasan) . . . . .	17		13		3		4		37
Nordost (Wiatka, Archangel, Wologda) . . . . .	29		25		22		7		83

Tabelle 23 (Fortsetzung).

	O		A		B		AB		Summe
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	
Arabien.									
Tunis . . . . .	100	50	50	25	39	19,5	11	5,5	200
Algier . . . . .	118	39	112	37,6	56	18,6	14	4,6	300
Madagaskar.									
Hovas . . . . .	120	45,5	73	27,5	61	22,5	12	4,5	266
Komorien . . . . .	12		8		9		1		30
Betsileos . . . . .	2		2		5		1		10
Betsimisaraka . . . . .	12				2				14
Sakalaves . . . . .	12		5		5				22
Antemoro . . . . .	6		2				4		12
Indochinesen.									
Tonkinesen . . . . .	173	42,8	86	21,6	108	28	30	7,6	397
Anamiten . . . . .	15		15		16		3		49
Kambodgesien . . . . .	8		5		7		2		22
Kotschinchinesen . . . . .	14		6		11		1		32
Neger aus Afrika.									
Senegal (Rufisk, St. Louis, Dakar, Gorée) . . . . .	110	46,2	50	21	71	29,7	7	2,9	238
Reunioninsel . . . . .	2		3		1		1		7
Neukaledonien . . . . .	2								2
Guadeloupe . . . . .	4		1		3				8
Martinique . . . . .	5		3		2				10
Guyana . . . . .	3		1		1				5
Haitiinsel . . . . .	1		1		1				3
Sudan . . . . .	6		7		5				18
Elfenbeinküste . . . . .	5		1		4		2		12
Gwineen . . . . .	7		4		6				17
Bambarras . . . . .	29	35,8	20	24,7	26	32	6	7,4	81
Ouolof . . . . .	6		3		3		1		10
Haoussas (Dahome) . . . . .	6		3				3		12
Saracolesien . . . . .	7		4		7		1		19
Malinkesien . . . . .	1		4		1		2		8
Toucouleurs . . . . .	15		7		12		1		35
Dzoumas . . . . .	1				1				2
Mossis . . . . .	3		2				1		6
Baoulesien . . . . .	1		2						3
Kongo . . . . .	2				1				3
Indien.									
Hindus . . . . .	228	31,8	132	18,5	275	40,9	59	8,7	694
Mohammedaner . . . . .	76	30,3	59	19,8	128	42,2	27	7,6	292
Vereinigte Provinzen . . . . .	121	34,0	59	16,5	143	40,1	33	9,2	356
Zentralprovinzen . . . . .	73	35,6	47	23,0	77	37,5	8	3,9	205
Pendjab . . . . .	89	28,0	52	16,2	141	44,0	38	12,0	320
Nepal . . . . .	3		2		6		4		15
Madras . . . . .	4		15		24		1		44
Bombay . . . . .	1		5		9		2		17
Andere Provinzen . . . . .	7		10		12		2		31

Die Gesamtzahlen wurden bereits auf den S. 430—433 angegeben, es sei noch ein Diagramm mitgeteilt, welches ein gewisses historisches Interesse beansprucht, da es zur Grundlage aller späteren Untersuchungen gedient hat und unsere Annahme, daß die verschiedene Verteilung der Gruppen eine Folge der Migrationen von Urrassen *A* und *B* nach Westen bzw. nach Osten ist, demonstriert. Unter *A* verstehen wir, wie erwähnt, sowohl die Vertreter von *A* wie *AB* (Gruppe II und IV), unter *B* Vertreter von *B* und *AB* (III und IV), unter Index das Verhältnis  $\frac{A + AB}{B + AB}$ .

Das Diagramm zeigt demnach, daß bei sämtlichen untersuchten Völkern alle Gruppen vorkommen, daß aber die Verteilung der Gruppen je nach der geographischen Lage des Vaterlandes des betreffenden Volkes verschieden ist. Die Gruppe *A* ist bei den mittel-

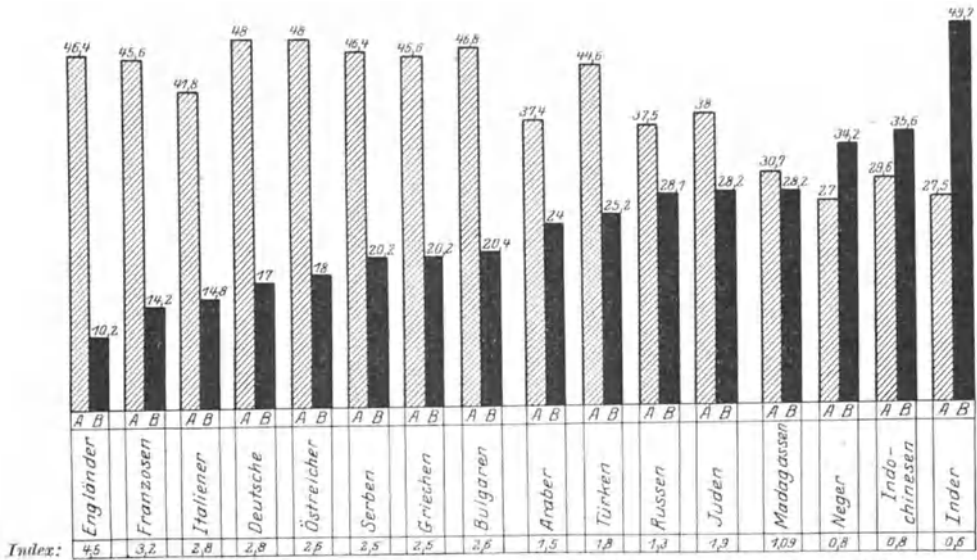


Abb. 2. Verteilung der Blutgruppen nach Hanna und L. Hirszfeld.

und nordeuropäischen Völkern mehr verbreitet und beträgt über 40%. Sowohl nach dem Osten wie nach dem Süden nimmt der Prozentsatz der *A*-Fälle ab, so daß die Völker um das Mittelmeer, die Grenzvölker zwischen Asien und Europa (Russen, Türken usw.) nur 30—40% *A* besitzen. Schließlich die Indier, Anamiten und Neger haben weniger als 30%. Bei der Gruppe *B* finden wir die entgegengesetzte Tendenz. Bei den am meisten westlich liegenden Völkern am wenigsten ausgesprochen (z. B. bei den Engländern 10%) finden wir die Gruppe *B* bis zu den Indiern kontinuierlich ansteigend, wo einzelne Stämme bis 60% *B* aufweisen. Wir sehen also einen steten Abfall von *A* von Westen nach Osten und Süden, verbunden mit einer Zunahme von *B*. Bezeichnet man also als Index das Verhältnis von *A* zu *B*, so kann man dreierlei Typen unterscheiden. Der westeuropäische Typus hat einen Index höher als 2, der asiatisch-afrikanische weniger als 1 (Überwiegen von *B*), der intermediäre 2—1 (Russen, Türken, spaniolische Juden). Die Häufigkeit der Gruppe ist von den klimatischen Einflüssen unabhängig, so daß eine vor Jahrhunderten ausgewan-

derte Bevölkerung das Gepräge des Ausgangsvolkes trägt. So z. B. hatten die griechischen Flüchtlinge in Saloniki, die aus Kleinasien stammen, dieselbe Häufigkeit der Gruppen wie die sonstige balkanische Bevölkerung, während die dort wohnenden Mohammedaner mehr *B* aufwiesen, entsprechend ihrer türkischen Herkunft. Ähnlich zeigte auch Oberitalien mit der stärkeren Beimischung nord-europäischen Blutes 45% *A* und 13% *B*, während die Südtaliener 39% *A* und 17% *B* aufweisen.

Der Gedanke lag nahe, die Gruppen mit bestimmten anthropologischen Merkmalen zu korrelieren. Wir haben die Engländer und die Franzosen nach der Pigmentierung eingeteilt, ohne deutliche Korrelationen mit der Gruppe zu finden.

Tabelle 24. Gruppenhäufigkeit und Haarfarbe.

Volksgruppe		<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Zusammen
Engländer	Blond . . . . .	45,8	43,4	8,4	2,4	166
	Dunkelblond . . . . .	46,2	42,6	7,6	3,6	251
	Dunkel . . . . .	48,2	45,8	3,6	2,4	83
Franzosen	Blond . . . . .	44,0	45,0	8,8	2,2	91
	Dunkelblond . . . . .	44,5	41,5	11,6	2,4	284
	Dunkel . . . . .	40,0	43,2	12,0	4,8	125

Untersuchungen von Verzar und Weszeczky.

Unsere Befunde, aus welchen die grundsätzliche Verteilung der Gruppen hervorging, wurden zuerst durch eine interessante Arbeit von Verzar und Weszeczky (1921) bestätigt. Diese Untersuchungen machten namentlich deswegen ein berechtigtes Aufsehen, da die Verteilung der Gruppen bei Zigeunern ähnliche Werte ergab, wie wir sie bei den Indiern feststellten, so daß die Bedeutung der Abstammung hier in klarster Weise demonstriert wurde. Außerdem zeigten Verff. eine Differenz in der Gruppenhäufigkeit zwischen den Ungarn und den deutschen Kolonisten. Die Hauptergebnisse dieser wichtigen Arbeit

Tabelle 25. Vergleichende Untersuchungen bei Ungarn, Deutschen und Zigeunern nach Verzar und Weszeczky.

Volksgruppe	Ursprungsort	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Summe	Index
Ungarn	Militär, Theißebene . . . . .	33,0	34,8	22,8	9,4	224	1,4
	Gemischt, Debreczen . . . . .	31,8	39,7	16,1	12,4	783	1,8
	Kranke, Debreczen . . . . .	36,1	35,3	18,8	9,8	133	1,6
	Frauenklinik, Debreczen . . . . .	25,9	33,6	24,1	16,4	274	1,2
	Kinderasyl, Debreczen . . . . .	27,9	48,8	15,1	8,1	86	2,5
Zusammen		31,0	38,0	18,8	12,2	1500	1,6
Deutsche	Budakesz . . . . .	39,4	42,3	13,4	4,9	142	2,6
	Budaörs . . . . .	40,1	46,7	10,8	2,4	167	3,7
	Solimär . . . . .	42,5	41,3	13,8	2,4	167	2,7
Zusammen		40,0	43,5	12,6	3,1	476	2,9
Zigeuner	Forro . . . . .	18,3	40,8	38,7	2,2	49	1,0
	Debreczen . . . . .	46,5	21,2	24,0	4,5	64	0,9
	Hajdo-Boszermeny . . . . .	34,7	18,7	39,9	6,7	75	0,5
	Puspokladany . . . . .	32,8	23,4	37,5	6,3	64	0,7
	Hajduhadhaz . . . . .	33,8	13,5	45,9	6,8	133	0,4
Zusammen		34,2	21,1	38,9	5,8	385	0,6

wurden in den großen Tabellen mitgeteilt, hier seien die detaillierten Befunde in einer Tabelle sichtbar gemacht, die die Konstanz der Gruppenverteilung selbst bei kleinerem Material deutlich demonstriert.

Bedenkt man, daß der Index in Heidelberg 2,8% beträgt, bei den Türken 1,8% und bei den Indiern 0,6%, so ergibt die Tab. 21 und 22, daß die historisch nachweisbaren Verwandtschaften in der Blutzusammensetzung ihren Ausdruck finden, und daß die drei seit Jahrhunderten zusammenlebenden Volksgruppen Ungarn, Deutsche und Zigeuner auch nach einer so langdauernden Trennung von ihren Stammesgenossen die charakteristische Gruppenverteilung beibehalten. Die Ungarn haben auch heute nach weit mehr als 1200jähriger Trennung von anderen Völkern uraltaischer bzw. türkisch-mongolischer Rasse genau dieselbe Gruppenverteilung wie die Ausgangsvölker. Dasselbe ist bewiesen bei Deutschen, die über 200 Jahre und für die Zigeuner, die seit mindestens 600 Jahren von ihren Stammesgenossen getrennt sind.

Die Untersuchungen von Verzar und Weszeczky zeigen demnach ebenfalls, daß die Häufigkeit von *A* und *B* ein charakteristisches Rassenmerkmal ist, welches ermöglicht, in einem Völkergemisch die einzelnen Rassen selbst viele Jahrhunderte nach der Trennung von ihren Stammesgenossen genau voneinander zu unterscheiden.

Der Arbeit Verzars wurde durch eine Reihe wichtiger Untersuchungen gefolgt, wobei namentlich die Befunde von Coca und Deibert Aufsehen machten, da sie zeigten, daß die Indianer nur wenig *A* und fast kein *B* haben. Diese Befunde sind in den Haupttabellen mitgeteilt, ich übergehe sie daher und bespreche manche Arbeiten, die einige detaillierte Angaben enthalten.

#### Arbeit von Klein und Osthoff.

Verff. hatten im Anschluß an die Arbeiten von Steffan eine Reihe von interessanten Ergebnissen in Westfalen. Das Material wurde teilweise nach der Abstammung, teilweise nach anthropologischen Merkmalen gesichtet.

Tabelle 26.

Ort	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Summe	Index
Abstammung aus Ostelbien . . . . .	33,6	36,8	23,4	6,2	321	1,5
Mischlinge . . . . .	35,5	45,8	14,3	4,4	456	2,7
„    aus Westelbien . . . . .	43,6	46,0	7,8	2,6	383	4,7
Name slawisch . . . . .	33,2	44,7	18,4	3,7	190	2,2
Name deutsch . . . . .	40,6	45,5	10,2	3,7	571	3,5

#### Gruppenhäufigkeit und Haarfarbe.

Haarfarbe	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Summe	Index
Blond . . . . .	40,6	44,2	11,7	3,5	461	3,1
Mittel . . . . .	37,2	42,8	14,2	5,6	626	2,4
Brünett . . . . .	41,8	36,4	18,4	3,6	110	1,8

#### Gruppenhäufigkeit und Schädelform.

Schädelform	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Summe	Index
Dolichocephal . . . . .	34,8	52,2	9,8	3,3	92	4,2
Mesocephal . . . . .	41,0	42,8	11,7	4,5	446	2,9
Brachycephal . . . . .	38,1	32,5	15,9	3,5	478	2,4

Die Tab. 26 zeigen, daß bestimmte Zusammenhänge zwischen Blutgruppen und anthropologischen Merkmalen bestehen können, und zwar in dem Sinne, daß die Gruppe *B* bei den Blonden weniger vorkommt als bei den Brünetten und weniger bei den Dolichocephalen als bei den Brachycephalen.

#### Untersuchungen von Dossena- und Leuzara in Italien.

Den Vergleich zwischen dem Körperbau und Gruppe ergibt folgende

Tabelle 27.

Morph. Typen	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Zusammen
Normal . . . . .	48,1	42,1	7,2	2,4	83
Mikroplanchnicus . . . . .	50,5	33,1	10,3	6,1	97
Makroplanchnicus . . . . .	45,8	36,6	15,8	1,6	120
Durchschnitt	48,0	37,0	11,7	3,3	300

Es sind somit gewisse Unterschiede vorhanden, Verff. üben jedoch eine lobenswerte Vorsicht und regen zahlreichere Untersuchungen an.

Die Differenzierung der russischen Bevölkerung von H. und L. Hirszföld wurde auf S. 434 angegeben. Hier sei eine Arbeit von Wagner erwähnt, wobei die Tab. 28 mir von dem Verfasser handschriftlich in das Separatum notiert wurde.

Tabelle 28. Einteilung der russischen Bevölkerung nach Wagner.

	Summe	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>
Russen aus Europäisch-Rußland . .	545	34,8	33,3	24,6	7,3
Russen aus Sibirien . . . . .	353	40,2	29,0	27,2	3,6
Tataren . . . . .	200	32,7	33,2	28,6	5,5
Baschkiren (Ufa) . . . . .	135	29,8	36,2	25,5	8,5
Russen (Ural-Einwohner) . . . . .	350	35,7	31,3	23,6	9,4

Buna k hat in einer kommunistischen Schule des Ostens in Moskau 17 mittelasiatische ethnisch homogene Gruppen untersucht. Die Zahlen sind zu gering, ich habe sie daher in den großen Tabellen 21 nicht mitgeteilt, ich möchte sie aber hier anführen, da sie den Übergangstypus dieser Volksgruppen deutlich markieren.

Dieses Protokoll bestätigt die Befunde über den höheren Anteil der Eigenschaft *B* bei den Volksgruppen des Ostens. Irgendwelche weitergehende Schlüsse in bezug auf die Verwandtschaft der einzelnen Volksgruppen sind auf Grund eines so geringen Materials unzulässig, ebensowenig in bezug auf die Verbreitung der Gruppe *A*.

Tabelle 29. Asiatische Bevölkerung aus der russischen kommunistischen Schule nach Bunak in Prozent.

Volksgruppe	O	A	B	AB	Summe	Index
Koreaner . . . . .	32,1	21,4	39,3	7,1	28	0,61
Chinesen . . . . .	41,7	22,9	16,7	18,7	48	1,14
Buriaten . . . . .	33,9	19,3	40,3	6,5	62	0,55
Kalmücken . . . . .	33,3	19,1	38,1	9,5	21	0,6
Kirgisen . . . . .	31,7	31,7	31,7	4,9	41	1,0
Baschkiren . . . . .	30,0	35,0	30,0	5,0	20	1,14
Usbeken . . . . .	37,9	27,6	24,1	10,4	58	1,1
Türken . . . . .	33,3	38,1	23,8	4,8	21	1,5
Aserbeidjaner . . . . .	30,0	40,0	20,0	10,0	20	1,6
Turkmenen . . . . .	32,3	35,5	25,8	6,4	31	1,3
Armenier . . . . .	39,1	39,1	21,7		23	1,8
Tadjiken . . . . .	24,0	40,0	24,0	12,0	25	1,4
Kasan-Tataren . . . . .	33,3	31,3	16,7	18,7	48	1,41
Krim-Tataren . . . . .	27,3	45,4	18,2	9,1	22	2,0
Tscherkessen-Kabardiner . . . . .	60,0	26,6	8,7	6,7	30	2,5
Osseten-Tscherkessen . . . . .	57,1	28,6	7,1	7,1	56	2,51
Tchetschenzen . . . . .	26,9	46,1	19,2	7,7	26	2,0
Summe	35,8	30,5	24,3	9,3	550	1,18

#### Serologische Aufnahme in Rumänien von Popoviciu und Manuila.

Große serologische Aufnahmen wurden von den beiden Verff. in Rumänien vorgenommen; die zahlenmäßigen Angaben (11 937 Fälle) selbst bei einzelnen Volksstämmen sind groß genug, so daß sie meistens in die großen Tabellen auf S. 430—433 gebracht werden konnten. Hier seien noch einige interessante Angaben angeführt. Bei 14 184 Rumänen in der Transylvanien wurde der Index 2,14, bei 926 im alten Königreich der Index 1,76 festgestellt. Die Erhöhung des Index steht im deutlichen Zusammenhang mit der gebirgigen Natur der Gegend. Im Gebirgszentrum der Transylvanien steht der Index am höchsten und fällt nach der ungarischen Ebene. Im alten Königreich zeigt die Bevölkerung in der gebirgigen Gegend Walachiens einen höheren Index als in der Ebene. Auch für die Ungarn, die sonst die charakteristische Blutstruktur aufweisen, bei 765 Individuen wurde der Index in den gebirgigen Gegenden höher gefunden. Der Index der transylvanischen Rumänen entspricht dem anderer Balkanvölker, in den Bergen Walachiens ist der Index geringer, in der Bessarabie und Bukowine liegt er etwa zwischen dem europäischen und asio-afrikanischen. Die Differenzen beruhen auf der verschiedenen Häufung von *B*, die Anzahl von *A* bleibt ungefähr konstant. Verf. vermutet daher, daß die Menge von *B* durch asiatische Einwanderungen beeinflusst wurde: so hat die Moldawie durch die Nähe Rußlands mehr *B* als die Valachie, die gebirgigen Gegenden, mehr isoliert als die Ebene, haben weniger *B* und dergleichen. Die Unabhängigkeit vom Klima wurde sehr schön durch die Untersuchungen von 18 verschiedenen Dörfern der Transylvanien mit 5682 Fällen bewiesen. In einigen Dörfern, die in derselben Gegend von Rumänen, Ungarn oder Sachsen bewohnt sind, wurden große Differenzen festgestellt. Einzelne Dörfer haben auffallend hohe Indexzahlen, was sich durch Inzucht und Abgeschlossenheit erklärt. Vergleicht man einzelne



Dörfer, so variiert der Index aus oben erwähnten Gründen zwischen 1,7 und 3,9. Im übrigen entspricht die Gruppenverteilung der einzelnen Volksstämme Rumäniens den betreffenden Ausgangsvölkern.

### Untersuchungen der polnischen Bevölkerung von Frl. Halber und Mydlarski.

In Polen wurden von meinen Mitarbeitern gleichzeitig mit der anthropologischen Aufnahme auch serologische Untersuchungen vorgenommen, wobei die Ergebnisse beider Aufnahmen verglichen wurden. Folgende Tabelle zeigt die Verbreitung der Blutgruppen in Polen.

Tabelle 30. Verbreitung der Blutgruppen in Polen nach Provinzen.

Provinz	O	A	B	AB	Gesamtzahl
Warschau . . . . .	32,9	34,9	22,9	9,2	1 518
Lodz . . . . .	32,4	39,1	20,2	8,3	1 962
Kielce . . . . .	30,3	39,6	20,1	10,0	1 490
Lublin . . . . .	33,5	32,2	25,5	8,9	463
Nowogrodek . . . . .	37,4	37,3	16,9	8,4	1 305
Polesie . . . . .	30,6	36,2	23,6	9,5	3 389
Posen . . . . .	31,2	37,8	23,0	8,0	765
Wolyn . . . . .	27,1	37,6	22,3	12,9	85
Pommern . . . . .	30,1	41,1	19,2	9,6	850
Krakau . . . . .	27,3	40,0	23,7	9,0	345
Lemberg, Stanislawow, Tarnopol	35,4	37,5	17,2	9,8	285
Wilno . . . . .	33,3	39,5	19,1	8,0	549
Zusammen	32,5	37,5	20,8	9,1	11 588
Juden . . . . .	33,1	41,4	17,4	8,1	818

Verff. geben das Material sowohl in Originalform wie nach Berechnung von Bernstein.

Die beiden Tab. 30 und 31 ergeben, daß die Polen sowohl in bezug auf die Anzahl der Gruppe *A* wie auch der Gruppe *B* eine Mittelstelle zwischen Westen und Osten einnehmen, und daß somit die Ergebnisse die von H. und L. Hirszfeld aufgestellte Regel der kontinuierlichen Zunahme und Abnahme von *B* durchaus bestätigen. So z. B. haben die Deutschen nach der Bernsteinschen Berechnung *A* 27,9, *B* 8,9, die Russen *A* 21,0, *B* 15,2, während die Polen *A* 26,99, *B* 16,33 aufweisen. Die polnischen Juden unterscheiden sich von den spanischen, indem sie mehr *A* und weniger *B* enthalten; in derselben Richtung weichen sie von der autochthonen Bevölkerung ab.

Folgende Provinzen weisen demnach eine Präponderanz der Blutgruppe *A* auf: Lodz, Kielce, Wolyn, Pommern, Krakau, Wilno, Lemberg, Stanislawow, Tarnopol (über 27%).

Folgende Provinzen weisen eine Präponderanz der Gruppe *B* auf: Kielce, Warschau, Lublin, Bialystok, Polesie, Wolyn, Posen, Krakau (über 16,3%).

Folgende Provinzen weisen gehäufte Gruppe *O* auf: Warschau, Lublin, Nowogrodek, Lemberg, Wilno (über 57%).

Tabelle 31. Verbreitung der Blutgruppen in Polen nach Provinzen.  
Berechnet nach Bernstein.

Provinz	AA	BB	RR	$p + q + r$
	$p$	$q$	$r$	
Warschau . . . . .	25,30	17,66	57,36	100,32
Lodz . . . . .	27,47	15,44	56,92	99,83
Kielce . . . . .	29,01	16,39	55,05	100,45
Lublin . . . . .	23,19	18,94	57,88	100,01
Bialystok . . . . .	26,52	17,48	56,92	100,92
Nowogrodek . . . . .	26,31	13,57	61,16	101,04
Polesie . . . . .	26,83	18,27	55,32	99,97
Posen . . . . .	26,38	16,93	55,86	99,17
Wolyn . . . . .	29,71	19,56	52,06	101,32
Pommern . . . . .	29,79	15,62	54,86	100,27
Krakau . . . . .	28,59	17,96	52,25	98,80
Lemberg, Stanislawow, Tarnopol.	27,47	14,62	59,50	101,50
Wilno. . . . .	27,61	14,68	57,71	100,00
Zusammen	26,99	16,33	57,01	100,33
Juden . . . . .	28,94	13,69	57,53	100,16

„Vergleichen wir die Territorien, bei welchen  $A$  dominiert, mit den Ergebnissen anthropologischer Aufnahme, so sehen wir, daß sie sich mit folgenden anthropologischen Typen decken: nordeuropäische (Homo nordicus), alpine Rasse (Homo alpinus) und dinarische Rasse. Das Übergewicht der Gruppe  $A$  in Westeuropa und auf dem Balkan, wo die anthropologischen Elemente sich befinden, steht damit in Übereinstimmung. Dafür sprechen auch die Befunde von H. und L. Hirszfeld, wonach Norditaliener, bei welchen der nordeuropäische und alpine Typus prävaliert, mehr  $A$  enthalten, als die Südtaliener mit dem Übergewicht der Mittelmeerrasse (Homo mediterraneus).

Die Berechnungen der Korrelation in verschiedenen Bezirken weisen ebenfalls auf diese Zusammenhänge hin. So z. B. in dem Bezirk Wolkowysk, Provinz Bialystok, finden wir für die Gruppe  $A$  den Korrelationskoeffizient: mit der Körperhöhe  $r = + 0,106$ , mit dem Längen-Breitenindex des Kopfes  $r = - 0,053$ , mit dem morphologischen Gesichtindex  $r = + 0,113$ . Wir sehen somit in diesem ziemlich nördlich liegenden Bezirke folgende Tendenzen: Je mehr Individuen  $A$ , um so höher der Wuchs, um so länglicher der Kopf (trotzdem die Tendenz wenig ausgeprägt ist) und um so länglicher das Gesicht.

Anthropologisch haben wir auf diesem Territorium mit zwei Elementen zu tun: 1. mit Homo nordicus und 2. mit dem sog. präslawischen Typus. Der erste ist hoch, mesocephal, hat längliches Gesicht, der zweite ist durch niedrigen Wuchs, breiteres Gesicht, Kurzköpfigkeit ausgezeichnet. Wir schließen daraus, daß in dem Bezirk Wolkowysk die Gruppe  $A$  mit dem nordeuropäischen Typus in Korrelation steht. Wollen wir zu dem Territorium der alpinen Rasse übergehen. In dem Bezirk Wloszczowa (Provinz Kielce) finden wir eine positive Korrelation mit Längen-Breitenindex des Kopfes  $r = + 0,124$ . In dem Bezirk Piotrkow (Provinz Lodz) eine Korrelation mit der Körperhöhe:  $r = + 0,113$ . In diesem Falle ist offenbar der mit Gruppe  $A$  korrelierte Typus mehr kurzköpfig und hoch, also Homo alpinus, der dem niedrigen, kurzköpfigen präslawischen Typus gegenübersteht, da auf diesem Territorium diese zwei anthropologischen Typen sich in der Überzahl befinden.

Die kartographische Analyse der Gruppen  $B$  und  $O$  ist schwieriger, da die Territorien mit der höheren Anzahl von  $B$  sich teilweise mit der präslawischen und sarmatischen Rasse von Czeka nowski (subnordische Rasse von Deniker) decken und gleichzeitig die Territorien der alpinen Rassen umfassen. Die Gruppe  $O$  läßt sich kartographisch mit keinem bekannten anthropologischen Typus in Beziehung bringen, hier sind feinere statische Methoden notwendig, um Korrelationen aufzudecken. Der eine von uns (M.) wird an einem anderen Ort diese Korrelationen mitteilen; hier möchten wir nur die Notwendigkeit der kartographischen Aufnahmen und gleichzeitiger Berücksichtigung der anthropologischen Untersuchungen betonen.“

Untersuchungen bei australischen Urbewohnern von Tebbutt und McConnel.

Ich möchte einige Tabellen über australische Urbewohner bringen, die des Interesses nicht entbehren.

Tabelle 32 a.

	O	A	B	AB	Summe
Vollblut . . . . .	6	7	0	1	14
Dreiviertel . . . . .	19	12	2	1	34
Halbgemischt . . . . .	66	42	3	0	111
Einviertel . . . . .	17	13	3	0	33
Zusammen	108	74	8	2	192
In Prozent	56,2	38,5	4,1	1,0	

Nach dem Ursprungsort segregiert ergibt sich folgende Tabelle:

Tabelle 32 b.

	O	A	B	AB	Summe
New South Wales . . . . .	6	7	0	1	14
Queensland . . . . .	99	66	11	1	177
La Perouse . . . . .	30	17	1	0	48
Port Kembla . . . . .	6	6	0	0	12
Greenwell Point . . . . .	1	3	—	—	4
Moruya . . . . .	3	—	—	1	4
Wallaga Lake . . . . .	23	14	1	—	38
Bateman's Bay . . . . .	7	4	2	—	13
Huskisson . . . . .	11	10	—	1	22

Die Tab. 32 a und 32 b bestätigen die aus der großen Zusammenstellung hervorgehende Tatsache, daß die australischen Urbewohner ähnlich wie die Indianer sehr wenig B enthalten, unterscheiden sich aber von den letzten durch eine höhere Anzahl von A<sup>1</sup>).

Untersuchung nach Backiang Liang in China.

Verf. hatte die Deutschen in Shanghai untersucht und 44,6 O, 40,0 A, 10,8 B und 4,6 AB, also Index 2,8, gefunden. Zwischen Nord- und Südchinesen wurden zunächst keine Unterschiede gefunden, wohl aber nachdem eine Differenzierung nach den Provinzen vorgenommen wurde.

Tabelle 33.

	O	A	B	AB	Index	
Nordchinesen . . . . .	37,9	30,2	26,0	5,9	1,13	
Südchinesen . . . . .	38,8	29,7	25,4	6,1	1,13	
Nord	{ Schantung . . . . .	21,1	31,6	36,8	10,5	1,03
	{ Nganhai . . . . .	47,9	21,7	21,7	8,7	
	{ Kiangsu . . . . .	39,0	29,7	26,4	4,9	
Süd	{ Setschuan . . . . .	44,8	28,9	23,7	2,6	1,22
	{ Tschekiang . . . . .	37,0	29,8	22,5	10,7	
	{ Kuangtung . . . . .	40,0	31,4	23,8	4,8	
Koreaner . . . . .	27,3	18,2	36,4	18,1	0,67	
Anamiten . . . . .	42,0	22,4	28,4	7,2	0,80	

1) Anm. b. d. Korrektur: Inzwischen ist eine Arbeit von Cleland J. Burton erschienen, der bei den Ureinwohnern in Südastralien auf 101 Individuen 46,0 Gruppe O und 55,0 A fand, dagegen kein B und AB.

Auf den ersten Blick ist der Index bei Nord- und Südchinesen der gleiche. Betrachtet man aber die Zahlen für die 6 stärker vertretenen einzelnen Provinzen, von denen 3 im Norden und 3 im Süden liegen, und in denen also die Bevölkerung verschieden stark mit fremdem Blut vermischt ist, so findet man den Index deutlich verschieden: der Index ist im Süden in Kuangtung am höchsten = 1,26, im Norden in Schantung am niedrigsten = 0,89. Dazwischen verteilen sich die Provinzen genau ihrer nordsüdlichen, geographischen Lage entsprechend.

In China wohnen im Norden Mongolen und Mandschu, mit denen die eigentlichen Chinesen schon seit langer Zeit sich vermischt haben. Da diese einen niedrigeren Index haben als die Chinesen, ist die nordsüdlich regelmäßig zunehmende Höhe der Indexzahlen verständlich. Der Index der Mongolen und Mandschu ist vermutlich deshalb ein niedriger, weil sie den Anamiten verwandt sind, die nach den Untersuchungen von H. und L. Hirszfeld einen niedrigen Index aufweisen.

#### Betrachtungen von Verhoef.

Verff. haben die Untersuchungen in dem ostindischen Archipel angesetzt, die Zahlen sind in den großen Tabellen auf S. 430—433 mitgeteilt. Verff. vermuten, daß für die Mischung von *A* und *B* eine Erklärung in den Eiszeiten zu suchen ist. Die nordischen Völker sind der südlichen Grenze der Eisausbreitungen gefolgt und bis tiefhinein nach Zentralasien vorgedrungen, wie man aus der Weda (bei Hindus) und der Avesta (bei Persern) entnehmen kann. Die Eigenschaft *B* hat sich von Vorderindien nach allen Richtungen hin verbreitet. Der Index steigt nach Osten hin (Anamiten, Chinesen) und Südosten (Sumatranen und Jawanen). Es fragt sich, ob diese Tatsache eine Folge des Vordringens der Vorderindier in den ostindischen Archipel oder der prähistorischen Rassenmischung ist. Die Erklärung dafür, daß die Eigenschaft *A* in der Alten Welt in südöstlicher Richtung weniger abfällt als die Eigenschaft *B* in nordwestlicher, kann man vielleicht darin suchen, daß *A* eine ältere Eigenschaft ist als *B*, oder daß vielleicht ein großer Teil der Welt von Nordwesten aus mit *A* überschwemmt war, bevor *B* sich von Südosten aus ausbreitete. Vielleicht liegt hier ein Hinweis auf den polyphyletischen Ursprung der Menschheit. — Der Mangel isoagglutinabler Eigenschaften bei den Indianern kann entweder darauf beruhen, daß sie sich von der Menschenfamilie abgespalten haben, bevor eine Gruppendifferenzierung auftrat, oder es handelt sich um eine autochthone Entstehung der Indianer, worin auch ein Hinweis auf die polygenetische Entstehung der verschiedenen Menschenrassen vorliegt.

#### Untersuchungen in Japan nach der Darstellung von Ninomiya, Furuhata und Kishi.

In Japan wurden besonders genaue Untersuchungen unternommen, die teilweise nur japanisch publiziert sind. Die in der großen Tabelle auf S. 432—433 angegebenen Zahlen gründen sich auf einer Zusammenstellung japanischer Arbeiten von Furuhata und Kishi in Japan Med. World. Die Tabelle zeigt, daß der größte Index in Kyusku, der geringste in Hokoriku liegt. Er fällt somit von Süden nach Norden (ähnlich wie in China). Verff. erinnern, daß die Vorfahren

von Japan sich zunächst in Kiſſku etablierten und von dort weiter das Land infiltrierten. In Formosa zeigten die Stämme Amis und Taiyal einen Index 1,7 und 1,57, also relativ höheren, und näherten sich den Japanern, was auch deswegen Interesse beansprucht, weil die Stämme eine Sprache benutzen, die mit der altjapanischen verwandt ist. Die Japaner gehören somit dem intermediären Typus *A* und sind von den Koreanern, Mandschus und Ainos verschieden.

Es ist sehr interessant, daß der Index bei den Koreanern im nördlichen Teil, näher den Mandschus geringer ist und nach dem Süden sich vergrößert, je mehr das Land sich den Japanern nähert. Also die Nähe und vermutliche Vermischung mit den Mandschus bedeutet einen Abfall des Index (in der Richtung des asiatischen Typus), die Nähe von Japan im Gegenteil eine Erhöhung in der Richtung des intermediären Typus.

Ninomiya hat besonders genaue Untersuchungen bei Aino vorgenommen. Die Ainos haben nach der geläufigen Anschauung einst das japanische Inselreich beherrscht, wurden aber in der vorhistorischen Zeit von den Japanern nach Norden zurückgedrängt und wohnen jetzt in Südsachalin oder auf den Kurilen. Am dichtesten bevölkert sind die Täler an den Flüssen Saro und Mukawa in der Provinz Hidaka. Die Untersuchungen seien in Tab. 24 zusammengefaßt (s. S. 446).

Tabelle 34.

	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Summe
Pitaruba Kotan . . . . .	12	10	7	1	30
Pitaruba Kotan . . . . .	9	16	20	5	50
Shimbiraga Kotan . . . . .	5	12	13	5	35
Piratori Kotan . . . . .	7	13	10	10	40
Nibutani Kotan . . . . .	6	16	21	7	50
Zusammen . . .	39	67	71	28	205
Prozent . . . .	19,0	32,7	34,6	13,7	
Index = 0,9					

Die Ansicht, daß die Ainos sich mehr den Europäern ähnlich verhalten, wird durch die serologischen Untersuchungen nicht gestützt. Von den Madagaskaren, Senegalnegern und Anamiten unterscheiden sie sich durch eine geringere Anzahl von *O* und höhere von *AB*. Weitere Untersuchungen namentlich bei Dayaks in Borneo, Battaks in Sumatra, Tradjas in Celebes usw. werden befürwortet. Beiliegende Karte ergibt die Arbeit japanischer Forscher nach Furuhata und Kishi. Die Zahlen bedeuten den Index (s. S. 446).

Tabelle 35. Indianer verteilen sich auf folgende Stammgruppen:

	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Total
Indianer nach Clara Nigg					
Stamm „Haskel“ . . . . .	70,89	27,21	1,58	0,32	316
Stamm Navajo . . . . .	70,80	28,63	0,39	0,19	517
Reine Indianer . . . . .	72,65	26,91	0,22	0,22	457
Indianer nach Snyder					
Reine Indianer . . . . .	91,3	7,7	1,0	—	453
Alle Indianer . . . . .	79,1	16,4	3,4	0,9	1134
Unreine Indianer . . . . .	64,8	25,6	7,1	2,4	409

Ich habe bis jetzt verschiedene Verfasser, die Gruppenaufnahmen selbst gemacht haben, zu Worte kommen lassen, und jetzt möchte ich noch die Arbeiten



Abb. 3.

von Ottenberg, Bernstein und Steffan referieren, die das von anderen gesammelte serologisch-anthropologische Material bereits zu einer Synthese benutzten.

#### Die Arbeit von Ottenberg.

Nach Ansicht Ottenbergs genügt die Annahme von zwei serologischen Ur-rassen *A* und *B* nicht, da sie das starke Überwiegen der Gruppe *O* in manchen Gegenden Amerikas (Indianer), sowie das häufige Vorkommen der Gruppe *A* in manchen chinesischen Provinzen nicht berücksichtigt. Verf. postuliert folgende serologische Typen:

1. Der europäische enthält durchschnittlich 39% *O*, 43% *A* und 12% *B*. Es gehören zu ihm im Sinne von Hirszfelds die westeuropäischen und Balkanvölker.

2. Der intermediäre, zu dem nach Hirszfelds die Araber, Türken, Russen und spaniolische Juden gehören, enthält *O* in 40%, *A* in 33% und *B* in 20%.

3. Der indomandschurische, von Hirszfeld als asiatisch-afrikanisch bezeichnet, besteht aus *O* = 30%, *A* = 19%, *B* = 38%. Zu diesem Typus werden die Koreaner, Mandschus, Nordchinesen, Zigeuner und Indier zugerechnet.

4. Afrikanisch-südasiatischer Typus mit *O* = 42%, *A* = 24%, *B* = 28%, zu denen die Senegalneger, die Malagaschen, die Indochinesen, die Javaner und die Einwohner von Sumatra gehören.

5. Den „Hünan-Typus“, da die Einwohner der Provinz Hünan durch eine größere Anzahl von *A* ausgezeichnet sind, und zwar  $O = 28\%$ ,  $A = 39\%$ ,  $B = 19\%$ . Zu diesem „Hünan-Typus“ rechnet Verfasser Japaner, Südchinesen, Ungarn, ew. rumänische Juden.

6. Der pacific-amerikanische Typus ist fast ohne *B*, z. B. Indianer haben  $O = 67\%$ ,  $A = 29\%$ ,  $B = 3\%$ .

Verf. betont, daß er keine ethnologisch-anthropologischen Studien machen will, sondern einen (sehr beachtenswerten) Versuch, das vorliegende serologische Material zu ordnen.

Folgende Karte des feinsinnigen amerikanischen Gelehrten erläutert das Gesagte.

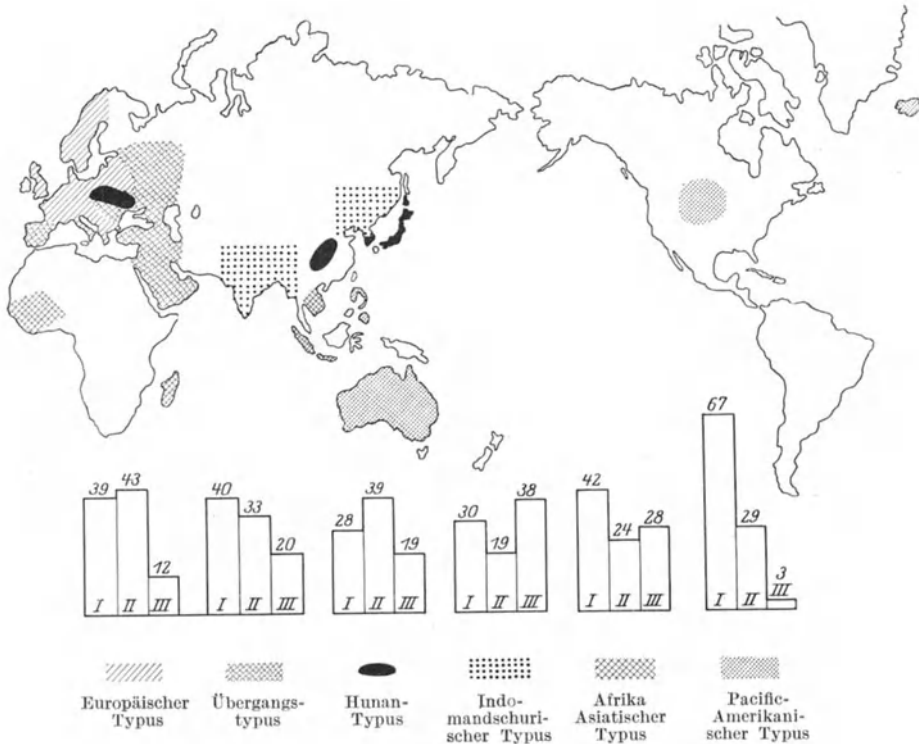


Abb. 4.

### Die Arbeiten von Bernstein.

In dem Kapitel über die Vererbung habe ich bereits die interessante Hypothese von Bernstein angegeben, welche postuliert, daß die Gruppen sich wie drei allelomorphe vererben. Bezeichnen wir die Häufigkeit von reinen Vertretern *A*, *B* und *R* mit  $p$ ,  $q$  und  $r$ , so können wir ihre Anzahl nach folgender Formel berechnen (s. S. 412):

$$q = 1 - \sqrt{O + A},$$

$$p = 1 - \sqrt{O + B},$$

$$r = \sqrt{O},$$

wobei die Brauchbarkeit der Formel durch die Gleichung  $p + q + r = 1$  gegeben ist. Verf. hat eine Reihe von serologischen Bestimmungen nach seiner Formel berechnet, von denen ich die wichtigsten zur Erleichterung derjenigen Forscher, die eine anthropologische Synthese auf Grund der drei Rassentheorien von Bernstein machen möchten, bringe.

Tabelle 36. Häufigkeit der drei serologischen Urrassen nach Bernstein.

Untersucher	Anzahl und Nationalität der untersuchten Individuen		Klasse in Prozenten				
			<i>p</i>	<i>q</i>	<i>r</i>	<i>p + q + r</i>	
L. und H. Hirszfeld . .	500	Engländer	26,8	5,2	68,1	100,1	
	500	Franzosen	26,2	7,4	65,7	99,3	
	500	Italiener	23,7	7,7	68,7	100,1	
	500	Deutsche	27,9	8,9	63,2	100,0	
	—	Österreicher	27,9	9,5	64,8	102,2	
	500	Serben	26,8	10,7	61,6	99,1	
	500	Griechen	26,2	10,7	61,8	98,7	
	500	Bulgaren	27,1	10,8	62,4	100,3	
	500	Araber	20,9	12,9	66,0	99,8	
	500	Türken	25,6	13,6	60,7	99,9	
	1000	Russen	21,0	15,2	63,8	100,0	
	500	Juden	21,3	15,3	62,3	98,9	
	500	Madegassen	16,8	15,4	67,5	99,7	
	500	Senegalneger	14,9	18,9	65,7	99,5	
	500	Anamiten	16,1	19,8	64,8	100,7	
	1000	Indier	14,9	29,1	55,9	100,9	
	Verzar und Weszeczky	1500	Ungarn	29,4	17,0	55,6	102,0
		385	Zigeuner	14,5	25,6	58,4	98,5
	Verzar und Weszeczky	476	Deutsche	26,9	8,2	63,8	98,9
Johannsen . . . . .	—	Dänen	23,0	8,3	68,8	100,1	
Jervell . . . . .	—	Norweger	32,3	7,6	59,7	99,6	
Fukamachi . . . . .	363	Koreaner	26,2	22,0	53,0	101,2	
	199	Mandschus	19,5	27,0	51,5	98,0	
Kobayashi usw. . . . .	523	Japaner	32,8	17,7	51,8	102,3	
Lin und Wang . . . . .	1000	Chinesen	20,0	25,8	54,7	100,5	
Coca und Deibert . . . .	862	Indianer	10,7	1,1	88,0	99,8	
Kirihara . . . . .	502	Japaner in Korea	29,3	15,4	54,2	98,9	
	311	Koreaner	22,5	22,5	52,2	97,2	
Cabrera und Wade . . .	231	Philippiner	8,2	10,9	80,4	99,5	
Jonsson . . . . .	800	Isländer	19,2	6,4	74,6	100,2	
Manuila u. Popovicu . .	1594	Rumänen	28,9	12,1	59,5	100,5	
	461	Slowaken	22,3	12,9	66,8	102,0	
	400	Kleinrussen	36,4	24,4	42,4	103,2	
	688	Transsylvan. Ungarn	30,7	17,2	52,7	100,8	
	301	Transsylvan. Deutsche	32,6	8,5	57,9	99,0	
	414	Deutsche	26,5	9,4	63,3	99,2	
	372	Rumänische Bulgaren	32,0	12,4	56,1	100,5	
	211	Rumänische Juden	32,4	19,5	51,0	102,9	
	Schiff . . . . .	230	Berliner Juden	26,6	8,8	64,9	100,3
		750	Berliner Nichtjuden	26,4	12,1	61,5	100,0
Lewis und Henderson . . .	270	Amerikanische Neger	18,0	13,0	70,0	101,0	
Mino . . . . .	1391	Italiener	33,3	6,9	59,9	100,1	
Tebbutt und Connel . . .	405	Australische Weiße	23,1	6,6	71,6	101,3	
	141	Australier	22,6	2,3	75,5	100,4	
	1176	Australier	21,8	5,4	72,5	99,7	



Untersucher	Anzahl der Nationalität der untersuchten Individuen		Klasse in Prozenten			
			<i>p</i>	<i>q</i>	<i>r</i>	<i>p + q + r</i>
Alexander . . . . .	225	Schotten	22,3	12,1	66,0	100,4
Dyke . . . . .	72	Schotten	27,0	9,1	65,3	101,4
Sandfort . . . . .	3000	Amerikaner	27,6	7,2	66,4	101,2
Culpepper - Ableson .	5000	Amerikaner	23,5	10,5	66,6	100,6
Schütz . . . . .	253	Angeln	31,5	5,1	62,8	99,4
	930	Schleswig-Holsteiner	25,9	7,6	65,7	99,2
Steffan . . . . .	500	Deutsche Marine	26,7	9,2	63,0	98,9
Schütz . . . . .	142	Akademiker	31,4	6,6	61,6	99,6
	138	Sträflinge	22,0	8,0	70,6	100,6
	77	Kinder von Maasholm	18,7	14,0	63,4	96,1
	105	Deutsche	27,7	9,1	62,4	99,2
Ketterer . . . . .	170	Peterstal	37,1	6,7	57,6	101,4
Harvey Pirie . . . . .	250	Südafrikaner	15,6	11,0	72,1	98,7
Sucker . . . . .	1000	Deutsche in Leipzig	28,6	12,8	58,7	100,1
v. Jeney . . . . .	1172	Vollblutungarn	29,6	26,6	47,2	103,4
Halber und Mydlarski.	11488	Polen	26,9	16,3	57,0	100,2
	818	Polnische Juden	28,9	13,6	58,0	100,5

Mydlarski hat die Tabellen nach der Bernsteinschen Formel ausgerechnet; das entsprechende polnische Material befindet sich auf S. 442. Mydlarski betont, daß die Richtigkeit der oben erwähnten Gleichungen dieselbe wäre, wenn wir nicht drei, sondern mehrere biochemische Rassen postulieren würden, unter der Bedingung, daß die weiteren Rassen weder *A* noch *B* enthielten und sich recessiv gegenüber den Eigenschaften *A* und *B* verhielten. Nehmen wir an, daß zwei Rassen von der Erbformel *AA* und *BB* sich mit zwei autochthonen Rassen *RR* und *SS* vermischten, wobei *R* in der Menge *r*, *S* in der Menge *s* sich befinden würden, und unter der Annahme der Recessivität der Eigenschaften *R* und *S*, so würden die Bernsteinschen Gleichungen dieselben sein, nur daß statt der Gleichung  $r = \sqrt{0}$ , hätten wir  $r + s = \sqrt{0}$ . Vom anthropologischen Standpunkte aus wäre eine solche Erwartung begründet, da die Rasse *R*, die in über 50% in allen Populationen auftritt, Zweifel an ihrer Einheitlichkeit erwecken muß.

„In Übereinstimmung mit den anthropologischen Hypothesen von Klaatsch, Stratz u. a. würde die *A*-Rasse eine gemeinsame Komponente von Australien bis nach Nordeuropa bedeuten. Die *B*-Rasse ihrerseits erscheint hauptsächlich angehäuft auf dem asiatischen Kontinent. Für eine Beziehung zur mongolischen Rasse spricht die Steigerung der *B*-Rasse nach Norden. Andererseits ist die *B*-Rasse nicht nur in Indien sichergestellt, sondern auch bei den Zigeunern und den Senegalnegern. Es ist deshalb nicht möglich, sie direkt als einen Bestandteil zu betrachten, der für die mongolische Mischung bezeichnend wäre. Da der *B*-Bestandteil im Gegensatz zum *A*-Bestandteil eine geschlossene Hauptmasse zeigt und in seiner Hauptausbreitung mit dem Nord-Südverlauf der mongolischen Ausbreitung übereinstimmt und nach Süden sich fortsetzt, liegt nahe anzunehmen, daß die Ausbildung der *B*-Rasse in Nordasien und Mittelasien erfolgte und sowohl mongolische wie nichtmongolische Bestandteile erfaßt hat, wobei dann bei der südlichen Ausbreitung die nichtmongolischen Bestandteile sich direkt oder über Indien einerseits in den europäisch-australischen Menschenbestandteil infiltriert haben, und andererseits von Indien über Madagaskar nach Afrika gelangten. Der geringe Wert des *B* bei den nordamerikanischen Indianern, bei denen mit Rücksicht auf die Lidfarbe und Haarform eine nicht unbeträchtliche mongolische Komponente anzunehmen ist, läßt darauf

schließen, daß auch mongolische Stämme des Nordens von der *B*-Mutation frei blieben. In großen Zügen stimmt das Verbreitungsbild der *A*- und *B*-Rasse mit den Vorstellungen gut überein, welche auch sonst von anthropologischem Standpunkte von den Wanderungen der Menschheit gebildet worden sind.“

„Es kann keinen Widerspruch bedeuten, wenn gelegentlich in einzelnen Klassen Gleichheiten auftreten, wo anthropologische Verschiedenheiten unzweifelhaft bestehen; dies läßt sich durch Mischungsverhältnisse einfach erklären.“

„Überblickt man die gesamten Daten, so ergeben sich keinerlei Widersprüche mit der Auffassung, daß die *A*- und *B*-Bestandteile in ihrer heutigen Verteilung durch die auch sonst bekannten Wanderungen und Mischungen zu erklären sind und von Nahrungs-, Klima- und Umwelteinflüssen nicht abhängig sind. Den primitiven Rassen, von denen freilich Wedda, Dravida, Buschmänner und Akka noch ununtersucht sind, scheint *A* sowohl wie *B*<sup>1)</sup> nahezu ganz zu fehlen, so daß auch die ursprüngliche Entstehung bei den fortgeschrittenen Rassen stattgefunden zu haben scheint. Eine weitere Zeitbestimmung liefert der Umstand, daß die nordamerikanischen Indianer kein *B* zeigen, so daß also die Entstehung des *B* erst nach der Besiedelung Amerikas, und zwar in Mittelasien, stattgefunden zu haben scheint. Die stärkere Kontinuität der *B*-Eigenschaft deutet außerdem überhaupt auf jüngere Entstehung hin.“

In dem Kapitel über die Vererbung habe ich bereits das genetische Material auf die Brauchbarkeit der Erbformel von Bernstein analysiert. Ich möchte betonen, daß, selbst wenn unsere Erbformel richtig und die Bernsteinsche unrichtig wäre, die Tatsache der Überlagerung der Rassen mit recessiven Eigenschaften durch Rassen *A* und *B* denkbar wäre, nur daß ihre Gültigkeit nicht durch mathematische Übereinstimmung zu erweisen wäre. Wir sehen in der Tat, daß *AB* meistens in etwas geringerer Zahl vorkommt, als dies nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung aus der Häufigkeit von *A* und *B* berechnet werden kann. Nimmt man an, daß eine reine Rasse *AAbb* mit einer anderen *BBaa* zusammen gemischt wird, so erhalten wir nach dem Mendelschen Gesetz die Gruppe *Oab* in der Minderzahl, Gruppe *AB* am häufigsten. In unseren Populationen ist aber die Gruppe *O* die häufigste, die Gruppe *AB* die seltenste. Mehrere Hypothesen wurden hier zur Erklärung herangezogen. Mino hat angenommen, daß die ursprünglichen Rassen von vornherein „unrein“ waren, Dyke und Budge, daß die *AB*-Individuen nur die Erbformel *AaBb* haben können, während andere einen Letalfaktor enthalten. Ich habe mit Zborowski aufmerksam gemacht, daß die Entwicklungsaussichten der *AB*-Früchte geringer sind. Bernstein nimmt eine andere Erbformel und eine besondere Rasse *R* an. Eine sichere Entscheidung, welchen von diesen Faktoren eine ausschlaggebende Rolle zukommt, und namentlich eine mathematische Formulierung der Tragweite der einzelnen Faktoren ist aber zur Zeit noch nicht möglich.

#### Die Betrachtungen von Steffan.

Steffan hat bei der Zusammenfassung das statistischen Materials einige andere Begriffe eingeführt. Die Gruppe *A*, die dem nordeuropäischen Typus entspricht, bezeichnet er als den atlantischen Typus, die Gruppe *B* als den gondwanischen. Das gondwanische Hochgebiet ist in volkskundlicher Hinsicht mit den Gebieten von Peking bis Birma, Indien, Afrika und Australien gleichgesetzt. Die erdgeschichtliche Betrachtung dieser Gebiete zeigt eine Übereinstimmung mit dem alten Südafrika, Madagaskar, Indien und in noch älterer Zeit Australien umfassenden Südkontinent. Dieses Gebiet „Gondwana“ zeigt nun eine

<sup>1)</sup> Die experimentellen Belege für diese Annahme wären von der größten Wichtigkeit, bis jetzt wurden nur die Uraustralier untersucht.

Kongruenz mit den Hochgebieten der *B*-Gruppen, deswegen nimmt der Verf. an, daß das uralte Gondwana auch heute noch (ausgenommen ein nachgewiesener ostasiatischer und wahrscheinlich ostafrikanischer Küstengraben mit höherem *A*-Index) kompakt von *B*-Rassen bewohnt ist.

Verf. postuliert nun je nach dem Index serologische Erdpole, von denen „der atlantische Pol in der Landschaft Schwansen (Angel) in einem Gebiet rein nordischer Menschen sich befindet. Bei den Alpen in Peterstal, in Rental wurden ebenfalls hohe Indexzahlen gefunden, so daß hier ein Hinweis erblickt werden kann, daß mehrere atlantische sowie mehrere gondwanische Urrassen dieselbe Bluteigenschaft ausgebildet haben, unbeschadet ihrer verschiedenartigen körperlichen Eigenschaft. Bei den Deutschen sieht man Ausläufer gondwanischer Bluteigenschaft (Gruppe *B*) bis nach Leipzig, Berlin und mehr inselartig (nach Klein und Osthoff) in dem polnisch besiedelten westfälischen Industriegebiet. Der gondwanische Hämagglutinationspol liegt in Peking. Nördlich davon muß in alter Zeit eine atlantische (*A*-) Wanderwelle, das Hochgebiet über Osten nach Südosten (Nordkorea) abbauend, westöstlich quer durch Asien hindurchgezogen sein. Diese Scharen haben unter Verdrängung der Aino nach Norden, Süd- und Mitteljapan intensiv, die chinesischen Küstengebiete und die Sundainseln in abnehmender Stärke besiedelt und rassisch beeinflußt. Es läßt sich also in Ostasien ein großer Einbruch atlantischen *A*-Blutes von der Mandchurei über die Sundainseln vielleicht bis Madagaskar aufweisen. Der Kern des heute feststellbaren gondwanischen *B*-Hochgebietes reicht von Peking bis Indien und Ceylon. Auf der Ostseite des atlantischen Einbruchgrabens setzt sich das gondwanische Hochgebiet über die Philippinen hinaus, voraussichtlich bis nach Australien vor. Vom gondwanischen Hochgebiet reichen erhebliche Einflüsse in europäischen Ausläufern bis nach Westpreußen, Posen, Berlin, Leipzig und — inselartig und auf neuester Siedlung beruhend — ins rheinisch-westfälische Industriegebiet. Die Mongolen sind damit als die wichtigsten Zuträger gondwanischen Blutes nach Europa erkannt.

In Europa fällt der Index für die atlantische Eigenschaft stetig nach Südosten ab, sie ist aber noch über Arabien hinaus wahrnehmbar und hat vielleicht entlang der ostafrikanischen Küste Madagaskar beeinflußt.“

Verf. versucht die von ihm postulierten Wanderungen kartographisch aufzuzeichnen (siehe S. 452, 453 und 454)<sup>1)</sup>.

---

Ich habe die einzelnen Forscher sprechen lassen, ohne selbst Stellung zu nehmen. Und dies mit Absicht. Das bis jetzt Bekannte könnte man als

---

<sup>1)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Snyder stellt sich auf den Boden der Bernsteinschen Hypothese und kommt zu einer serologischen Einteilung der Menschheit, die eine weitgehende Übereinstimmung mit Ottenberg hat. Ich kann nicht mehr die Einzelheiten der Arbeit berücksichtigen und möchte daher nur kurz die von ihm postulierten Typen bringen: a) der europäische, b) der Übergangstypus, c) Hunantypus (entspr. dem Vorschlag von Ottenberg), d) indo-mandschurischer Typus (Koreaner, Mandschus, Chinesen, Aino, Indier und Zigeuner), e) afriko-malaisischer Typus (Javaner, Anamiten usw.), f) pazifik-amerikanischer Typus (amerikanische Indianer), g) australischer Typus (welcher nach Ottenberg mit dem pazifik-amerikan. zusammengebracht wird).

eine Sicherstellung und Vertiefung der seinerzeit postulierten Sätze betrachten, daß die Gruppen *A* und *B* an verschiedenen Orten entstanden sind,

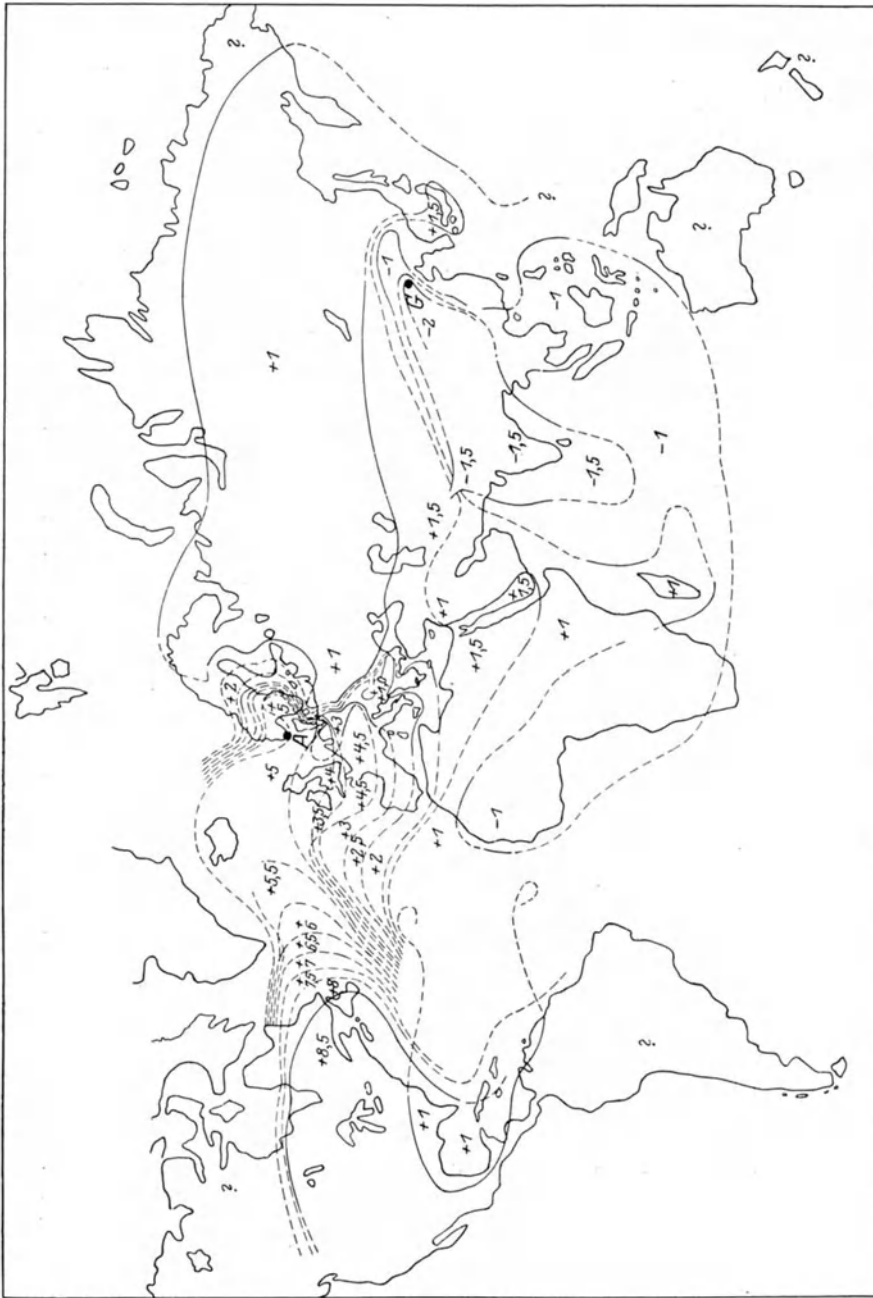


Abb. 5. Gleichungslinien der Blutagglutination beim Menschen nach dem Stande der Forschung von Ende 1924. Abstand des Indexgefälles zwischen zwei Linien 0,5 — A Atlantischer Agglutinationspol (Angeln), G Gondwanischer Agglutinationspol (Peking). Die mit + versehenen Indexzahlen geben den atlantischen Index an, die mit — versehenen den Gondwanischen; maßgebend für die Wahl des Vorzeichens ist die Kreuzung der beiden Indexkurven. (Nach P. Steffan.)

und daß die gegenwärtige Verteilung eine Folge von Migrationen und daher ihr Ausdruck ist, wobei klimatische und Ernährungseinflüsse anscheinend be-

deutungslos sind. Es scheint, daß mehrere Spezialprobleme bereits mit Hilfe der serologischen Methodik der Lösung nähergebracht werden könnten — die bedeutsamen Befunde bei den Indianern, Indiern, Australiern, Chinesen und

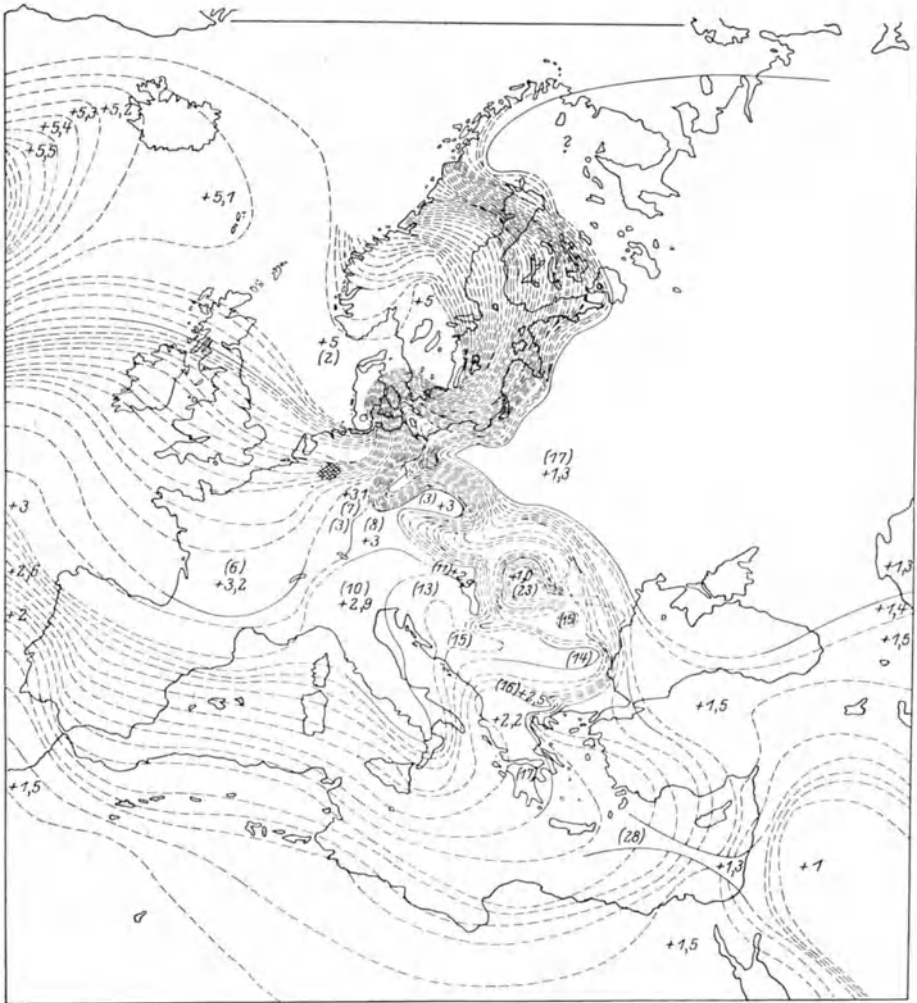


Abb. 6. Versuch einer kartographischen Darstellung des biologischen Rasseindex von Europa nach dem Stande der Forschung von Ende 1924. Abstand der Gleichungslinien des agglutinatorischen Indexgefälles: 0,1. Atlantischer Blutagglutinationspol (in Angeln, 1924). Das stark gondwanisch durchsetzte rheinisch-westfälische Industriegebiet. Die eingeklammerten Zahlen entsprechen den laufenden Nummern der Indextafel. (Nach P. Steffan.)

Japanern berechtigen zu weitestgehenden Hoffnungen. Wir haben hier in der Tat mit wahren Rassenkriterien zu tun, wobei die Frage des Selektionswertes und weitere Zusammenhänge mit der Pathologie der Infektionskrankheiten noch unerforscht sind. Ich zweifle nicht, daß die Serologie uns ein Instrument gegeben

hat, welches an der Lösung der tiefsten Probleme der Anthropologie mitarbeiten kann, das bisherige Material ist aber noch für eine Synthese zu unvollständig und heterogen. Die Postulierung von drei oder mehr Urrassen, die Diskussionen, ob die Indianer sich vor oder nach der Ausbildung der *B*-Eigenschaft von den Mongolen abgespalten haben oder ob nördliche Mongolenstämme von der *B*-Mutation freibleiben, ob die Indianer eigene Ursprungsstätte haben, ob gleiche Mutationen an mehreren Orten entstanden sind usw. — dies sind

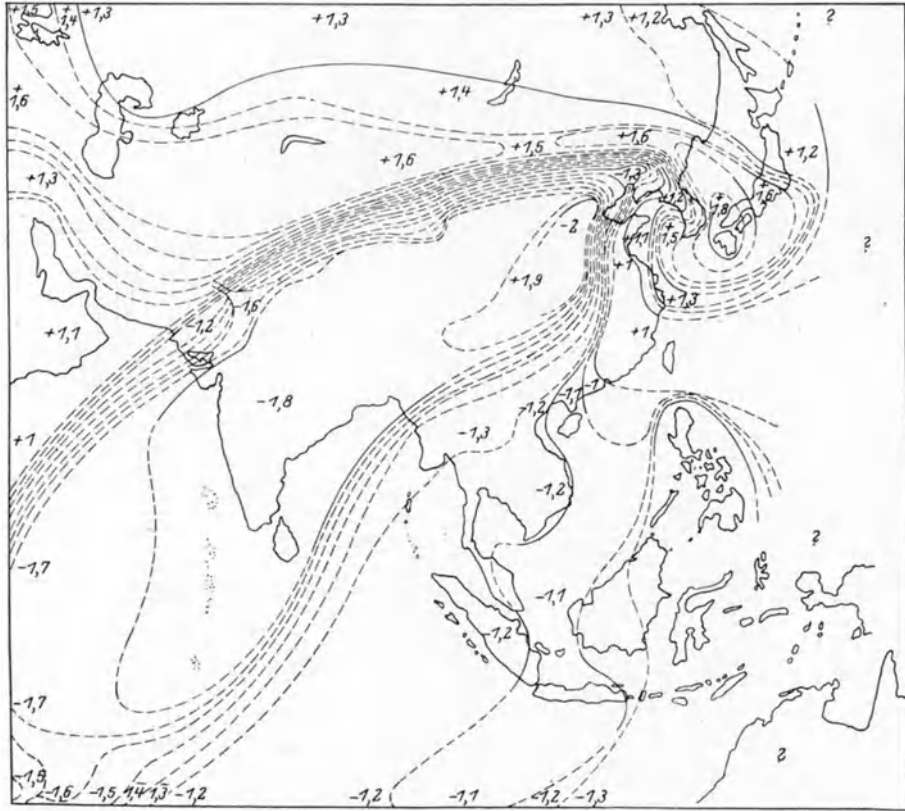


Abb. 7. Die blutagglutinatorischen Gleichungslinien im gondwanischen Hochgebiet. Der Gondwanische Agglutinationspol (1924: Peking). Indexgefälle von Linie zu Linie: 0,1. Die Zahlen geben den Agglutinationsindex an, und zwar diejenigen mit positivem Vorzeichen den atlantischen (+), die mit negativem Vorzeichen den Gondwanischen (—). (Nach P. Steffan.)

alles bedeutsame Fragen, die aber kaum gelöst werden können, solange wir noch nicht wissen, was eigentlich phylogenetisch primär war: die Anwesenheit der isoagglutinablen Eigenschaften oder ihr Mangel, ob die Gruppe *O* aus der Mischung der Rassen *A* und *B* herausmündete, ob sie als Verlustmutante entstanden ist oder ob im Gegenteil die dominanten Eigenschaften innerhalb des Menschengeschlechtes als Mutation auftraten, oder ob sie im Sinne von Klatsch auf spezifische Beziehungen der einzelnen Menschenrassen zu bestimmten Anthropoiden hinweisen, wie wir mit v. Dungen n vermuteten und

wofür die Befunde von Landsteiner und Miller sprechen. Die bisherigen Befunde, zwar nicht genügend, um ein genaues Bild der Menschheitsentstehung und -wanderungen zu erlauben, sind bedeutend genug, um eine einheitlich durchgeführte, auf internationaler Basis organisierte Forschung als bereits gereift zu betrachten und höchst wünschenswert erscheinen zu lassen.

Die Mühe, das zerstreute Material zusammenzustellen, wäre reichlich belohnt, falls sie zu einer solchen Arbeit einen Ansporn geben würde.

### Anhang.

Ich möchte noch einige Worte zufügen, auf welche Weise ich die Durchführung von Massenuntersuchungen empfehle.

Zur Technik sei bemerkt: Man benutzt Kochsalzlösung unter Zusatz von Natrium citricum (9 Teile NaCl, 1 Teil 5proz. Natrium citricum); in einer Reihe von Reagenzgläschen setzt man 1 ccm zu. Man entnimmt einige Tropfen Blut aus der Fingerbeere, wobei bei Massenuntersuchungen zweckmäßig ein Gehilfe den Finger mit Äther abputzt, der zweite mit einer Franckschen Nadel einsticht, der dritte das Blut gewinnt und der vierte ein Stück Watte gibt. Der Untersucher notiert genau den Namen, Heimat u. dgl. Auf diese Weise kann man in einer Stunde bei ungefähr 100 Menschen das Blut gewinnen. Man benutzt zweckmäßig ein Gestell für 400 Röhren in nebenstehender Form:

Das Gestell befindet sich in einer Blechschachtel, welche eine kleine Schublade für Kochsalz, Pasteursche Pipetten und Äther enthält. Eine derartige Schachtel läßt sich leicht transportieren; das Gestell dient sowohl für die Aufhebung des Blutes wie für die Anstellung der Reaktion. Die Reaktion wird so ausgeführt, daß in je zwei kleine Reagenzgläschen je 1 Tropfen einer ca. 5proz. Blutkörperchensuspension hineinkommt. In das erste Röhren setzt man das Serum Anti-A (Gruppe B), in das zweite Anti-B (Gruppe A). Zur Vermeidung von Untergruppen ist es zweckmäßig, mehrere Sera zusammenzumischen. Die Agglutination wird womöglich am selben, spätestens am nächsten Tage angesetzt und frühestens nach einer Stunde makroskopisch abgelesen, dazwischen werden die Röhren 1—2mal geschüttelt. Man soll mindestens 500 Individuen heranziehen. Die Sera müssen kontrolliert werden, daß sie starke spezifische Isoagglutinine und keine Autoagglutinine enthalten.

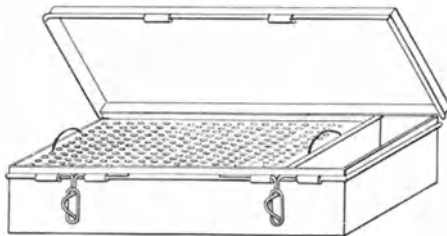


Abb. 8. Transportabler Kasten für Massenuntersuchungen. Nach Halber und Mydlarski.

## 5. Über die physiologischen und immun-biologischen Grundlagen der Iso- und Autoagglutination.

Ich habe eingangs erwähnt, daß eine Isoantikörperbildung an die Differenzierung der Blutkörperchenstruktur innerhalb der Art gebunden ist. Wo keine biochemische Differenzierung innerhalb der Spezies eingetreten ist, lassen sich auch keine Isoantikörper hervorrufen. Während die Versuche von Ehrlich und Morgenroth auf eine größere Anzahl individualspezifischer Rezeptoren hinzuweisen schienen, ergaben die Untersuchungen von v. Dungern und Hirszfeld, daß die durch die Isoantikörper agglutinierten Blutsorten sich nach bestimmten Gruppen ordnen. Während bei Hunden und bei Ziegen die Antikörper gegen die gruppenspezifischen Eigenschaften normalerweise nicht vorhanden zu sein schienen, sieht man sie bei manchen Tierarten schon physiologisch. So können wir dreierlei Typen unterscheiden. Erstens solche Tierarten, wo trotz der biochemischen

Differenzierung des Blutes die Isoantikörper meistens fehlen und nur durch Immunisierung erzeugt werden können, z. B. Ziegen, teilweise Hunde<sup>1)</sup>, vielleicht Kaninchen. Zweitens kennen wir solche Tierarten, bei welchen Isoantikörper häufig, wenn auch nicht immer, vorhanden sind, dies sind Hammel, Pferde und Schweine (Hirszfeld - Przesmycki, Białosuknia und Kączkowski, Szymanowski, Stetkiewicz und Wachler). Drittens finden wir bei Menschen Isoantikörper immer oder fast immer, die Defekte an Isoantikörpern sind sehr selten. Die Abwesenheit der Isoantikörper untersteht dabei immer der Regel von Ehrlich und Morgenroth, Landsteiner, v. Dungern und Hirszfeld, daß Antikörper nie gegen das körpereigene Blut, wohl aber gegen solche Blutstrukturen, die dem immunisierten Tier fehlen, auftreten können. Die Immunisierung innerhalb der Spezies gelingt demnach nur, wenn das injizierte Blut mehr an antigenen Eigenschaften enthält als das Blut der injizierten Tiere. Falls wir ein Blut injizieren, welches gleichzeitig zwei Gruppen gehört, so besitzt antigene Fähigkeiten nur diejenige Eigenschaft, die dem antikörperliefernden Tiere fehlt. Das Blut  $AB$  ist demnach bei dem Tier  $AB$  kein Antigen, bei dem Tiere  $A$  entsteht ein Anti- $B$ , bei dem Tiere  $B$  ein Anti- $A$  und bei dem Tiere  $O$  ein Anti- $AB$ . Diese Regel scheint mir von ganz wesentlicher Bedeutung für die konstitutionelle Auffassung der Immunität, denn sie beweist, daß chemische und physikalische Eigenschaften einer Substanz nicht genügen, um über deren antigene Eigenschaften zu entscheiden. Erst die Differenz zu den Substanzen des immunisierten Tieres stempelt einen Körper zum Antigen und entscheidet über dessen serologische Spezifität.

Wir sehen somit, daß das Problem der Isoantikörper zwei unabhängige Fragestellungen umfaßt. Erstens die Tatsache der gruppenspezifischen Differenzierung der Zellen, zweitens das Problem, daß gegen diese Eigenschaften Antikörper normalerweise vorhanden sein können. Wir erkennen dabei als Grundlage der Isoantikörperbildung, daß Antikörper nicht gegen das im Organismus vorhandene Antigen entstehen können. Das erste Problem: die Grundlagen der serologischen Differenzierung innerhalb der Art wurde von uns als ein serologisch-anthropologisches Problem erkannt, weitere Fragestellungen sind bereits scharf umrissen. Wir wissen, daß es sich um konstitutionelle, nach dem Mendelschen Gesetz vererbte Eigenschaften handelt, und daß die gegenwärtige Verteilung der Gruppen eine Folge von Migrationen ist. Die phylogenetische Entstehung dieser Merkmale ist zwar noch nicht geklärt, doch liegen hier, wie erwähnt, bereits bedeutsame Untersuchungen vor. Das zweite Problem: die Tatsache der Anwesenheit der Isoantikörper, hat eine Fülle von Beziehungen zum physiologischen und pathologischen Geschehen des Organismus und wird nach meiner Überzeugung auch die speziellen Probleme der Immunologie beleuchten können.

Die Tatsache, daß Antikörper gegen ein Antigen nicht entstehen können, wenn es im Tierkörper vorhanden ist, ist durch die Arbeiten über das Forssmansche Antigen populär geworden. Wir wissen, daß Meerschweinchen, die

<sup>1)</sup> Mc E very, Joy und P e c h a n geben an, Isoantikörper bei Hunden gefunden zu haben. Da wir mit v. D u n g e r n keine normalen Antikörper gefunden haben, so wäre dann das Verhalten der Isoantikörper ähnlich wie bei Pferden, Hammeln und Schweinen, daß die Isoantikörper nicht bei allen Individuen vorhanden sind, wo sie serologisch sozusagen das Recht hätten, zu sein.



das Forssmansche Antigen in der Niere enthalten, keine heterogenetischen Antikörper produzieren können, und man glaubte daher, daß das Vorhandensein des Antigens in den Organen des die Antikörper liefernden Tieres genügt, um bei den Forssmanschen Lipoiden die antigenen Fähigkeiten nicht zum Vorschein kommen zu lassen. Diese Auffassung enthielt aber einen nicht bemerkten Widerspruch, da die Organe des eigenen Körpers antigene Fähigkeiten besitzen können. Von Dungen und seine Mitarbeiter haben dies bekanntlich auf die Zirkulationsfremdheit der Organe zurückgeführt. Ich konnte nun mit Frl. Halber zeigen, daß das Forssmansche Antigen zwar nicht (in Übereinstimmung mit anderen Autoren) im Blut, wohl aber im Endothel der Gefäße vorhanden ist<sup>1)</sup>. Wir können somit das Gesetz der Antikörperbildung so formulieren, daß nicht die Artfremdheit, sondern die Zirkulationsfremdheit über antigene Fähigkeiten entscheidet, und daß Antikörper weder vorhanden sein noch entstehen können, die an den im Gefäßsystem vorhandenen zirkulierenden und nichtzirkulierenden Zellen angreifen können.

Diese Regel steht aber anscheinend im Widerspruch mit der Tatsache der Autoagglutination der Erythrocyten, und ich muß daher auf dieses letzte Phänomen genauer eingehen. Die Autoagglutination wurde von Landsteiner entdeckt, welcher feststellte, daß das Serum in der Kälte die eigenen Blutkörperchen zu agglutinieren vermag; in der Wärme gehen die agglutinierten Blutkörperchen wieder auseinander. Der Begriff der Autoagglutination wurde aber von Farrhèus, Höber u. a. im anderen Sinne benutzt: die Autoren bringen das Senkungsphänomen mit der „Autoagglutination“ in Zusammenhang. Farrhèus selbst diskutiert zwar in seinem 1921 herausgegebenen Buch, daß er das Senkungsphänomen von der Autoagglutination unterscheiden möchte. Ich habe bereits 1917 (ein Jahr vor Farrhèus) das Senkungsphänomen bei Malaria beschrieben<sup>2)</sup>, und schon damals lehnte ich den Zusammenhang zwischen dem Senkungsphänomen und der Autoagglutination ab. Ich habe die beiden Phänomene durch folgende Merkmale getrennt: a) bei der Autoagglutination verkleben die Blutkörperchen, bei dem Senkungsphänomen nicht; b) Hypertonie ist für die Autoagglutination gleichgültig, hebt aber die Senkung auf. 1920 (zusammen mit Białosuknia) zeigte ich weiter, daß die Senkung durch Kälte verhindert, während die Autoagglutination im Gegenteil erst durch die Kälte ermöglicht wird, und schließlich, daß man durch Absorption in der Kälte die Autoagglutinine entfernen kann, ohne daß das Senkungsphänomen beeinträchtigt wird. Die Substanzen, die das Senkungsphänomen bedingen, lassen sich an die Blutkörperchen nicht absorbieren. Lattes beschäftigte sich später, aber durchaus unabhängig von meinen Arbeiten, mit diesen Problemen und hat die Unabhängigkeit beider Phänomene ebenfalls verfochten, wobei er namentlich zeigte, daß

<sup>1)</sup> Dieser Befund hat eine wichtige Konsequenz für die Deutung der umgekehrten Anaphylaxie und des Forssmanschen Symptomenkomplexes bei der intracarotalen Injektion heterogenetischer Sera. Wir schlossen, daß es sich hier vor allem um eine Störung durch Beeinflussung der das F. A. enthaltenden Endothelzellen handelt, eine Vorstellung die von Forssman, Doerr und Hallauer akzeptiert wurde.

<sup>2)</sup> Das Phänomen selbst ist von Biernacki entdeckt worden. Meine Arbeit und die von mir angewandte Technik, publiziert in der Schweizer Presse, entging den meisten Forschern.

der Lecithinzusatz das Senkungsphänomen aufhebt, ohne die Autoagglutination zu schädigen<sup>1)</sup>. Die Unkenntnis dieser Tatsachen hat eine Fülle von falschen Vorstellungen gebracht; die von den Autoren mitgeteilten Befunde über die Veränderlichkeit der Gruppen beruhen wohl teilweise auf der Verwechslung dieser beiden Vorgänge. Das Wesen des Senkungsphänomens beruht auf der Anwesenheit der labilen Globuline, die keine spezifische, durch Bindung bewiesene Affinität zu den Erythrocyten zeigen.

Alle Mittel, die die Globuline zu stabilisieren geeignet sind (z. B. Hypertonie, Kälte), heben das Senkungsphänomen auf. Eine ganz scharfe Grenze in dieser Beziehung zwischen den normalen Isoantikörpern und Autoantikörpern einerseits, dem Senkungsphänomen andererseits scheint nicht zu bestehen. So habe ich bei Pferdeseren thermolabile normale Antikörper gesehen; in diesen Fällen hat die Hypertonie auch die Isoagglutination verhindert. Doch in den meisten Fällen reicht die Affinität der Auto- und Isoantikörper aus, um dem stabilisierenden Einfluß der Inaktivierung und Hypertonie zu widerstehen, und in diesen Fällen kann man daher die Hypertonie (2%) als ein sehr scharfes Unterscheidungsmerkmal zwischen der Agglutination und dem Senkungsphänomen verwenden.

Welche Bedeutung hat aber die Autoagglutination in der Kälte? Sind es Antikörper, die bei der Reaktion mit dem Antigen eine andere Wärmetönung haben? Sind es prinzipiell andere Vorgänge, die hier in Betracht kommen? Unsere Versuche zeigten, daß zwischen der Kälteagglutination und der Isoagglutination (die auch bei 37° stattfindet) nur graduelle Unterschiede vorhanden sind. Ein normales Tierserum agglutiniert fremde Blutkörperchen sowohl in der Kälte wie im Brutschrank. Bringt man die agglutinierten Blutkörperchen, wie es Landsteiner zeigte, in eine Temperatur von 45—50°, so geht die Agglutination auseinander. Dasselbe Serum aber agglutiniert die eigenen Blutkörperchen meistens nur bis 0—5°, bei manchen Menschen und Tieren höher, sogar bis 20°. Bringt man die agglutinierten Blutkörperchen in eine Temperatur, die die Reaktionstemperatur überschreitet, so geht die Autoagglutination ebenfalls zurück. Ich nannte mit Białosuknia die Temperaturen, bei welchen die Agglutination stattfinden kann, die Wärmeamplitude der betreffenden Antikörper. Die Wärmeamplitude der Iso- und Heteroantikörper ist meistens 0—40°, die der Autoantikörper 0—5°, selten höher. Dölter zeigte allerdings unlängst, daß die Wärmeamplitude der artspezifischen normalen Heteroantikörper geringer ist als die der gruppenspezifischen, so daß ein normales tierisches Serum im Brutschrank eine gruppenspezifische Differenzierung des Menschenblutes auch ohne Absorption anzeigt. (Diese interessante Beobachtung hat nach meiner Erfahrung keine allgemeine Gültigkeit.) Wir konnten nun zeigen, daß die Differenz in der Amplitude nur quantitativ ist. Absorbiert man ein Serum mit großer Wärmeamplitude mit Blutkörperchen bei einer bestimmten Temperatur, so agglutiniert es nicht mehr bei der zur Absorption benutzten Temperatur, wohl aber bei niederen Temperaturen. Die Wärmeamplitude läßt sich somit durch Absorption in vitro beliebig verengern. Wie sehen, daß die engere Amplitude der Autoantikörper eine ähnliche zweck-

<sup>1)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Falgeroll zeigte, daß der Zusatz von Kaolin das Senkungsphänomen aufhebt, nicht aber die Isoagglutination, wahrscheinlich durch die größere Absorbierbarkeit der die Senkung bedingenden Stoffe.

mäßige Erscheinung ist wie die Tatsache, daß zirkulationseigene Zellen keine Antigene sind. Was in diesem Falle die Zirkulationsfremdheit bedeutet, ist bei den Autoantikörpern die Körperwärme, die der Verbindung der Autoantikörper mit dem Autoantigen im Wege steht. Wir wissen, daß die Absorptionsvorgänge durch Kälte verstärkt werden; daher wirken alle die Blutkörperchen agglutinierenden Sera in der Kälte stärker als in der Wärme, wobei bei einer bestimmten Temperatur eine jede Agglutination reversibel ist. Die Wärmeamplitude ist bei starken Seren gewöhnlich breiter, doch dies ist keineswegs die Regel, und es finden sich Sera, die einen relativ niedrigen Titer und trotzdem eine höhere Wärmeamplitude haben. Ich habe daher die Vermutung ausgesprochen, daß die Breite der Wärmeamplitude ein Ausdruck der Affinität darstellt in dem Sinne, daß Antikörper mit einer starken Affinität sich dem ungünstigen Einfluß der Wärme widersetzen können. Unsere Absorptionsversuche zeigten, daß im Serum Antikörper von verschiedener Wärmeamplitude vorhanden sind. Wir konnten auch nach dem Vorgang von Landsteiner „gereinigte“ Agglutininlösungen herstellen und ebenfalls ihre „Wärmespezifität“ zeigen. Die Wärmespezifität beruhte in unseren Versuchen darauf, daß Antikörper nur bei der zur Absorption benutzten Temperatur und darunter, nicht aber bei höheren Temperaturen wirkten. Dölter gibt aber einige Beobachtungen an, aus denen gewisse Temperatur-optima hervorzugehen scheinen, so daß die betreffenden Antikörper bei höheren Temperaturen stärker wirkten als bei niedrigeren, also eine nach beiden Seiten umgrenzte Wärmespezifität zeigten. Ich habe dies nicht beobachtet, diese interessante Beobachtung würde eine nähere Untersuchung verlangen.

Jervell fand in Übereinstimmung mit oben erwähnten Arbeiten, daß einer jeden Temperatur ein bestimmter Wert der Absorption zukommt.

Die Auffassung, daß zirkulationseigene Substanzen keine Antigene sein können, hat in der letzten Zeit eine wesentliche Einschränkung erfahren. Nach den bedeutsamen Untersuchungen von Landsteiner sind Lipide Haptene, d. h. sie können Antikörper hervorrufen, falls sie von einem Eiweißkörper, z. B. Schweineserum, umhüllt sind. Während die eigenen Blutkörperchen keine Antigene sind, konnte ich mit Fr. Halber zeigen, daß die aus ihnen extrahierten Lipide „Antikörper“ hervorrufen, falls sie mit Schweineserum injiziert wurden. Wir sehen demnach, daß für manche Substanzen die Zirkulationsfremdheit zur Entfaltung antigener Eigenschaften nicht notwendig ist, da sie sich im „larvierten“ Zustand befinden, so daß sie mit den zirkulierenden Antikörpern nicht reagieren können. Weil hat nun festgestellt, daß die aus dem Schweineserum extrahierten Lipide mit Schweineserum umhüllt, Antilipide hervorrufen, während das Schweineserum allein dies nicht tut. Die Lipide sind also im Serum ebenfalls als Antigen „larviert“. Es ist noch nicht abzusehen, wie groß die Tragweite dieser Feststellung ist; ich würde es nicht für ausgeschlossen halten, daß auch andere zirkulationseigene Substanzen unter Umständen Antikörper hervorrufen können, falls sie „zustandsfremd“ werden. Die von mir oben formulierten Gesetzmäßigkeiten müßten dann eine weitere Präzisierung erhalten.

Ich möchte noch einige kritische Worte zur Frage der Kälteagglutination bringen. Vor allem ist es unrichtig, ein besonderes „Kälteagglutinin“ von einem „Wärmeagglutinin“ zu unterscheiden, da es sich hier um fließende Übergänge

handelt und die Amplitude der Heteroagglutinine sich, wie erwähnt, beliebig verengern läßt. So z. B. Li Chen - Pien hatte ein Serum mit starken Autoagglutininen in der Hand, welches auch die Heteroagglutinine für Kaninchenblut enthielt. Nach der Absorption mit Kaninchenblut in der Wärme resultierten Sera, die in der Kälte noch das Kaninchenblut sowie das eigene Blut agglutinierten, Daraus schließt Verf., daß das „Kälteagglutinin“ mindestens aus 2 Antikörpern besteht. Dies ist selbstverständlich, da das „Kälteagglutinin“ für Kaninchenblut (erhalten nach der Absorption in der Wärme), von den Wärmeagglutininen, was die Spezifität anbelangt, nicht verschieden ist. Absorbiert man ein Serum, welches die Blutkörperchen der eigenen Gruppe in der Kälte agglutiniert, mit den Blutkörperchen anderer Gruppen, so verschwindet das Kälteagglutinin. Die Receptoren für das Kälteagglutinin sind somit von der Gruppenbildung unabhängig, und in dieser Beziehung hat Mino durchaus recht.

Die Möglichkeit, durch Absorption *in vitro* die Wärmeamplitude beliebig zu verengern, zeigt, daß für die quantitative Beurteilung der Autoagglutination bei verschiedenen Krankheiten das bis jetzt vorgebrachte Material meistens wertlos ist. Nehmen wir an, bei einer bestimmten Krankheit ist die Wärmeamplitude des Serums 0—10°. Nach der Blutentnahme läßt man das Blut im Eisschrank stehen; dadurch werden die bei dieser Temperatur reagierenden Antikörper absorbiert. Falls man daher auf Autoagglutinine prüfen will, so muß man das Blut bis zur Serumgewinnung im Brutschrank stehen lassen, und dann müßte die Wärmeamplitude eines jeden Serums quantitativ bestimmt werden, da die Tatsache der Autoagglutination in der Kälte ein physiologisches Phänomen ist (Landsteiner, Hirszfeld, Lattes, Goroney). Falls man ein Serum ohne Kälteagglutinine haben will (z. B. für Gruppenprüfungen), ist es zweckmäßig, das Serum in der Kälte zu gewinnen, da die Auto-(Kälte-) Agglutinine dann an die Blutkörperchen gebunden bleiben (Hirszfeld, Goroney).

Die Bedeutung der normalen Autoagglutination ist noch nicht klar. Mehrere Autoren (Rous und Robertson, Nanba u. a.) geben an, durch Immunisierung mit eigenem Blut bzw. nach wiederholten Blutentnahmen und Transfusionen, Autoantikörper hervorzurufen. Mir ist durch Immunisierung mit eigenem Blut dies in mehreren Versuchen nicht gelungen. Ich habe bei einem serbischen Soldaten eine so große Wärmeamplitude gesehen, daß man die Blutkörperchenzählung in vorgewärmten Lösungen ansetzen mußte. Bei Zimmertemperatur trat prompte Agglutination ein. In der neueren Literatur (wo Verff. das Senkungsphänomen von der Autoagglutination meistens unterscheiden), werden teilweise pathologische Vorgänge unterstrichen. So berichtet Mino über sehr starke Kälteagglutination bei syphilitischer Lebercirrhose und paroxysmaler Hämoglobinurie, Kligler bei einer sekundären Anämie, Alexander und Lawrence Thomson bei chronischer Leukämie, Cleveaux und Sanches nach Injektion eigener Blutkörperchen, Cohen und Jones bei perniziöser Anämie und subakuter Sklerosis, Reitman und Dudgeon bei Lebercirrhose, Datton, Kaufhack, Christi, Martin, Leboeuf und Roubou bei Trypanosomanie, Martin und Darre bei Icterus, Todd bei Lues, Debenette bei Splenomegalie (Lit. siehe bei Alexander und Thomson, Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 85, Nr. 22, S. 1707. 1925), Clough und Richter in einem Falle von Bronchopneumonie, Li Chen Pien bei syphilitischer Lebercirrhose. Die pathologischen Vorgänge sind aber keineswegs regelmäßig. Meine Mitarbeiterin Frl. Amsel, mit der ich die Frage studierte, hatte eine höhere Wärmeamplitude als gewöhnlich, trotzdem sie vollkommen gesund ist, und auch bei dem serbischen Soldaten konnte ich (abgesehen von chronischer Bronchitis) nichts Pathologisches fest-

stellen. Guthrie und Huck beobachteten eine abnorme Kälteagglutination bei 3 Individuen in einer Familie, Clough und Richter bei der Tochter der Kranken mit starker Autoagglutination. Die Frage, inwieweit wir bei der hohen Wärmeamplitude mit einem konstitutionellen Merkmal zu tun haben, ist noch nicht beantwortet. Mino hat dieser Frage eine Reihe sorgfältiger Studien gewidmet und will meine Vermutung widerlegt haben, daß es sich um konstitutionelles Merkmal handelt; nach seiner Annahme produzieren Menschen mit einer hohen Responsivität sehr leicht Antikörper, so daß der Titer normaler Antikörper bei Menschen mit Kälteautoagglutininen abnorm hoch ist. Ich konnte mich mit Frl. Amsel von der Richtigkeit dieser Beobachtung nicht überzeugen.

Man spricht oft von der Autoagglutination, um zu betonen, daß das Serum die eigenen Blutkörperchen agglutiniert. Mino lehnt diese Bezeichnung ab, da das Serum auch mit anderem Menschenblut reagieren kann, und schlägt die Bezeichnung Panagglutinin vor. Die Bindungsfähigkeit der roten Blutkörperchen verschiedener Gruppen scheint nach meinen Untersuchungen mit Frl. Amsel, nach Li Chen Pien u. a. die gleiche zu sein, doch ist die Agglutinationsfähigkeit durch solche Sera verschieden. Ob das auf konditionellen Momenten beruht oder ob es sich um konstitutionelle Eigenschaften handelt, ist noch nicht in jedem Falle klar. Interessant ist ein Fall von Hübener, wo die Blutkörperchen in der Kälte mit allen Seren agglutinierten, also im gewissen Sinne ein Panagglutinogen darstellten. Man kann es daher nicht sagen, ob durch die Kälteagglutination innerhalb der eigenen Gruppe sichere Untergruppen festgestellt werden können (s. später).

Trotzdem aus den Beobachtungen der Verff. ein gewisser Zusammenhang der Kälteagglutination mit krankhaften Prozessen nicht ausgeschlossen werden kann, so möchte ich doch betonen, daß eine hohe Wärmeamplitude für die Blutkörperchen der eigenen Gruppe keineswegs mit krankhaften Zuständen verbunden sein muß. Es wäre möglich, daß sowohl meine Annahme der konstitutionellen Bedingtheit, wie die namentlich von Mino betonten Zusammenhänge mit pathologischen Vorgängen richtig sind. Der Zusammenhang könnte so gedacht werden, daß die Reaktionsfähigkeit mit den eigenen Blutzellen für manche Krankheiten prädisponiert. Es mag sein, daß manche Prozesse, die mit dem Schwund des Parenchyms einhergehen, bei solchen Menschen leichter auftreten werden, die über größere Fähigkeit verfügen, Autoantikörper zu produzieren. Es wäre z. B. auch vorstellbar, daß bei Erfrierungen die roten Blutkörperchen durch Autoagglutinine verklebt werden, was zu Gefäßthrombosen, Zirkulationsstörungen und dergleichen führen kann. Die konstitutionelle Bedingtheit der Wärmeamplitude war mir in Analogie zu anderen Serumstrukturen (Isoagglutinine, Komplement usw.) sowie in Rücksicht auf eine gewisse Konstanz der Titer normaler Antikörper wahrscheinlich; sie kann natürlich nur durch Familienuntersuchungen sichergestellt werden<sup>1)</sup>.

Die Versuche ergeben demnach, daß die agglutinierende Fähigkeit der normalen Sera bei einer gegebenen Temperatur die Summe

<sup>1)</sup> Die Frage der paroxysmalen Hämoglobinurie lasse ich beiseite und verweise auf die Monographie von Landsteiner in diesen Ergebnissen. Die zuletzt von Sachs, Weil und Klopstock verfochtene Hypothese von Weil und Braun, daß wir bei Syphilis mit Autoantikörpern zu tun haben, würde dann die Gestalt erhalten, daß bei manchen Individuen unter dem Einfluß der syphilitischen Infektion die Blutkörperchen besonders leicht antigen wirken; bei anderen Individuen könnten die Autoantikörper konstitutionell vorhanden sein und dann die luetische Reaktion vortäuschen.

der Wirkungen von Antikörpern ist, die bei betreffender Temperatur absorbiert werden können. Man könnte das auch so ausdrücken, daß die agglutinierende Fähigkeit bei niederen Temperaturen eine Summe der Fähigkeiten bei höheren Temperaturen darstellt, wobei einer jeden Temperatur ein besonderer charakteristischer Wert zukommt. Die temperaturspezifische Absorption gelingt bei quantitativem Arbeiten; absorbiert man mit großen Blutmengen selbst bei 37°, so verschwinden leicht die Antikörper, die bei niederen Temperaturen wirken. Ob der Mangel der Autoagglutinine, die bei 37° wirken, auf einer ständigen Absorption in vivo beruht, oder ob es sich um eine primäre Unfähigkeit handelt, Autoantikörper zu produzieren, läßt sich nicht sagen. Jedenfalls ist die enge Wärmeamplitude der Autoantikörper eine zweckmäßige Erscheinung, die sich bei teleologischer Betrachtung leicht in die Landsteinersche Regel einfügen läßt. Schon daraus können wir ersehen, daß in der Gruppenbildung kleine Schwankungen auftreten können, falls man die Untersuchungen bei niederen Temperaturen vornimmt. Ohne Berücksichtigung dieser Tatsachen lassen sich die Untergruppen nicht begreifen.

Die Versuche ergeben demnach, daß Antikörper gegen zirkulationseigene Substanzen nicht entstehen, die sich unter physiologischen Verhältnissen mit ihrem Antigen verbinden können unter der Voraussetzung, daß der Zustand der zirkulationseigenen Substanz „physiologisch“ ist; verändert man den Zustand mancher zirkulationseigenen Substanzen, so werden sie „körperfremd“ und können dann (als Haptene) Antikörper hervorrufen.

### 6. Die Untergruppen.

Auf die Tatsache, daß innerhalb der 4 Hauptgruppen auch weitere Differenzierungen auftreten können, hat Landsteiner aufmerksam gemacht. Von Dungen und Hirszfeld haben dann durch Absorptionsversuche, wie durch direkte Prüfung, innerhalb der Gruppe II 2 Untergruppen festgestellt, die sie *A* und *a* nannten. Die Bezeichnung war nicht glücklich, da *a* die recessive Eigenschaft bedeutet, es ist besser nach dem Vorschlage von Landsteiner und H. Witt die Bezeichnung *A* und *AA*, anzuwenden. Abgesehen von diesen 2 Untergruppen konnten wir durch Anwendung tierischer Sera, die mit Blutkörperchen mancher Individuen absorbiert wurden, weitgehende Differenzierungen vornehmen, so daß von mehreren genau untersuchten Personen das Blut eines jeden Individuums durch entsprechende Zusammenstellung der Sera charakterisiert werden konnte. Es ist von Wichtigkeit, daß manche Blutkörperchen der Gruppe *O* durch solche absorbierte Sera agglutiniert werden konnten; dies beweist, daß manche, wenn auch nicht alle Repräsentanten der *O*-Gruppe Rezeptoren besitzen, die den anderen Gruppen fehlen. Das Serum eines Rhesusaffen agglutinierte z. B. die Blutkörperchen einiger Individuen der Gruppe *O*. Ich erinnere mich, daß in der Familie von Professor F. das Blut der Kinder durch ein solches Serum agglutiniert wurde, während das Elternblut unbeeinflusst blieb. Die Vererbbarkeit und konstitutionelle Bedingtheit dieser Untergruppen ist somit nicht ohne weiteres mit Vererbbarkeit von *A* und *B* zu analogisieren. Die Sera verschiedener Tiere agglutinieren nach (seltener vor) der Ab-

sorption das Menschenblut *A* bzw. *B*, doch gab es zahlreiche Ausnahmen außerhalb der typischen Gruppenbildung, so daß wir die Möglichkeit individuum-spezifischer, serologischer Blutdifferenzierung angenommen haben.

Die Frage der Untergruppen wurde in der letzten Zeit von Guthrie und Huck untersucht (allerdings nicht immer mit Berücksichtigung unserer diesbezüglichen früheren Arbeit), denen eine Reihe anderer Autoren folgte, wie Coca und Klein, Lattes und Cavazutti, Mino, Schiff und Kline, Ecker und Young, Sucker u. a. Bezeichnet man, wie üblich, die isoagglutinable Substanz der 2. Gruppe mit *A*, der dritten mit *B*, und benutzt man die Gruppeneinteilung nach Jansky, so lassen sich die Ergebnisse von Guthrie, Pessel und Huck nebenstehenderweise zusammenstellen (die Autoren benutzten eine andere, nicht übliche Nomenklatur, die ich in die gewöhnliche übersetze).

Die Existenz der Doppelreceptoren innerhalb der Gruppe III wird daraus erschlossen, daß manche Sera der II. Gruppe, absorbiert mit manchen Blutkörperchen der IV. Gruppe, noch Blutkörperchen der III. Gruppe agglu-

Gruppe	Isoagglutinine	Isoagglutinable Substanz
I	Anti- <i>ABC</i>	<i>O</i>
II	Anti- <i>AB</i>	<i>AC</i>
II	Anti- <i>BD</i>	<i>A</i>
II	Anti- <i>BD</i>	<i>AC</i>
III	Anti- <i>AC</i>	<i>BD</i>
IV	—	<i>ABC</i>

nierten. Innerhalb der II. Gruppe sind ebenfalls nur zwei Receptoren nachweisbar.

Die Befunde der Autoren lassen sich unter mehreren Gesichtspunkten darstellen.

Mehrere Autoren (v. Dungern und Hirszfeld, Mellenev, Ottenberg, Liang u. a.) zeigten, daß manche Sera schwache oder keine Isoagglutinine enthielten. Der Mangel der Isoantikörper bei Neugeborenen ist seit den Arbeiten von Decastello und Stürli, Happ bekannt und geht aus zahlreichen neueren Arbeiten hervor. Wir hatten bei schwangeren Frauen, die Früchte der gleichen Gruppe trugen, im Retroplacentarblut abgeschwächte Isoantikörper bei ca. 10% gesehen. Bei Tieren, wie erwähnt, ist dieses Verhalten regelmäßig, nur ein Teil der Pferde, Hammel und Schweine haben Isoantikörper für das Blut gruppenfremder Blutsorten. Inwieweit solche Defekte hereditär sind, ist noch nicht sicher, Kaczkowski hat bei Hammeln solche Versuche angesetzt, die noch nicht abgeschlossen sind. Es ist nicht richtig, hier von Untergruppen zu sprechen, dieser Einteilung soll man zweckmäßig die isoagglutinablen Substanzen zugrunde legen.

Stärkere, abnorme Isoagglutinine wurden, wie dies richtig Landsteiner betont, noch nicht genügend bearbeitet; ein solcher Fall bei Gruppe *B* ist von Ottenberg und A. Johnson unlängst beschrieben. In einem Falle von Sucker waren die Blutkörperchen *A*, das Serum agglutinierte manche Blutsorten *A*, nicht aber *B*, verhielt sich ähnlich der Gruppe *B*. Absorptionsversuche sowie größere Versuchsreihen zwecks näherer Analyse wurden nicht vorgenommen.

Bei niederen Temperaturen lassen sich mit Leichtigkeit Untergruppen feststellen; ich habe schon erwähnt, daß die Landsteinersche Einteilung von 4 Gruppen unter physiologischen Temperaturverhältnissen Geltung hat.

Inwieweit aber diese differente Agglutinationen konstante Untergruppen, wie dies Guthrie und Huck wollen, anzeigen, läßt sich noch nicht entscheiden. Hübener hat unlängst unter Leitung von Schiff die Blutproben besonders

genau untersucht, ohne Abweichungen vom Viergruppenschema im Sinne neuer Agglutinogen-Agglutininpaare zu finden.

Die Untergruppen innerhalb z. B. der Gruppe *A* könnten durch die Annahme eines besonderen Receptors in der Gruppe II und eines besonderen Agglutinins in den Seren I und III erklärt werden. Die Annahme der Untergruppen haben mit gewichtigen Argumenten Lattes und Cavazutti, sowie Mino bekämpft. Die italienischen Autoren machten auf die verschiedene Agglutinationsfähigkeit des Blutes aufmerksam und glauben, daß die Blutkörperchen, die wir als *A* bezeichneten, lediglich weniger agglutinabel sind als  $AA_1$ , so daß sie von schwachen Seren nicht mehr umfaßt werden. Schiff und Hübener haben genaue Untersuchungen über die Agglutinabilität verschiedener Blutkörperchen angesetzt, indem sie von denselben Personen das Serum für die Agglutination verwandten. Die Agglutinabilität verschiedener Personen stellt eine Variationskurve dar, wobei etwa 12% aller Blutkörperchen relativ schwach agglutiniert werden und nur durch besonders starke Sera angezeigt werden können. Es ist klar, daß in vielen Fällen die Erklärung italienischer Autoren richtig ist, und daß nicht nur die von manchen Autoren angegebenen Untergruppen, sondern auch die angebliche Veränderlichkeit der Gruppen auf solchen schwachen Reaktionen beruhen kann. Die Annahme italienischer Autoren stützt sich auch auf der interessanten Beobachtung, daß eine intensive Absorption mit dem Blut *A* schließlich die Gesamtheit der Agglutinine auch für  $AA_1$  wegnimmt. Trotzdem konnten Landsteiner und H. Witt unter Berücksichtigung aller oben erwähnten Gesichtspunkte und Einwände die Tatsache der Untergruppen sicherstellen. Die Autoren zeigten, daß manche Sera der Gruppe IV, deren Blutkörperchen *A* und *B* enthalten, noch Isoagglutinine gegen manche Repräsentanten der Gruppe *A* enthalten, entsprechend folgendem Schema:

	IV (1)	IV (2)
Serum . . . . .	—	Anti- $A_1$
Blutkörperchen	<i>A, A_1, B</i>	<i>A, B</i>

Man sieht, daß die Anwesenheit der Antikörper gegen den besonderen Bestandteil  $A_1$  durchaus der Landsteinerschen Regel entspricht. Der Mangel von  $A_1$  in solchen Blut-

sorten der Gruppe IV, die Isoagglutinine Anti- $A_1$  enthalten, wurde von den Autoren durch Absorptionsversuche sichergestellt, so daß z. B. Serum der Gruppe I absorbiert mit den Blutkörperchen, die das vermutliche  $A_1$  nicht enthielten, dieselben Blutsorten noch agglutinierte wie die Sera der IV. Gruppe von der Formel  $AB$  (ohne  $A_1$ ). Die Agglutination war stärker in der Kälte, so daß Verff. angeben, daß keine scharfe Grenze zwischen dem gewöhnlichen Kälteagglutinin und Isoagglutinin gezogen werden kann. Ich glaube, daß man begrifflich eine solche Grenze ziehen muß: das schwache gegen  $A_1$  gerichtete Isoagglutinin läßt sich zwar nur in der Kälte nachweisen, ist aber spezifisch, während das Kälteagglutinin (Panagglutinin von Mino) auch mit Blutsorten anderer Gruppen reagieren kann<sup>1)</sup>. Landsteiner und Witt bestätigen die Angaben von Lattes und Cavazutti über die geringere Agglutinationsfähigkeit von *A* im Vergleich zu  $AA_1$ , sowie die Beobachtung, daß eine intensive Absorption mit *A* schließlich auch die Agglutinine Anti- $A_1$  wegnimmt.

<sup>1)</sup> Die Angaben von Welsch, daß die Isoagglutinine bei Pferden sich nicht absorbieren lassen, ist unrichtig und beruht auf der Verwechslung von drei, wie wir sehen, verschiedenen Vorgängen: a) Pseudoagglutination, Senkungsphänomen, b) unspezifischer Kälteagglutination (Panagglutination Minos) und 3. richtiger Isoagglutination, die, wenn sie schwach ist, nur in der Kälte auftritt.



Doch durch eine elegante Versuchsanordnung ließ sich die Existenz besonderer Anti- $A_1$  sicherstellen. Die Autoren nahmen ein  $B$ -Serum, vermischten mit  $A$ -Blut (ohne  $A_1$ ), absorbierten bei Zimmertemperatur. Das Serum ohne Anti- $A$  (welches gebunden wurde) wurde dann wieder mit dem Blut  $AA_1$  versetzt. So wurden Bodensätze erhalten, von denen der erste nur Anti- $A$ -Antikörper, der zweite nur Anti- $A_1$ -Antikörper enthielt. Von beiden Bodensätzen wurden nun nach der von Landsteiner ausgearbeiteten Technik die Antikörper in der Wärme zurückgewonnen, und es zeigte sich in der Tat, daß die „gereinigten“ Anti- $A_1$ -Antikörper nur das Blut  $AA_1$  agglutinierten, nicht aber das Blut  $A$ . Trotzdem somit die größere Agglutinationsfähigkeit des Blutes  $AA_1$  im Sinne von Lattes und Mino bestätigt wurde, sprechen diese Versuche entschieden für die Existenz von zwei verschiedenen Receptoren (es scheint, daß in Amerika der Bestandteil  $A_1$  in ca.  $80^\circ$  vorkommt). Auch wenn somit die Existenz von Untergruppen gesichert erscheint, muß ihr Nachweis durch besondere sorgfältige Untersuchungen bewiesen werden, was in den meisten Arbeiten nicht geschehen ist. Ich muß noch bemerken, daß nach Coca und Klein die Abwesenheit von  $A_1$  im Blut noch keineswegs die Anwesenheit von Anti- $A_1$  bedeutet. Die Verhältnisse scheinen für diese Antikörper demnach ähnlich zu liegen, wie bei manchen Tieren, indem nicht alle Isoantikörper im Serum auftreten, die nach der Landsteinerschen Regel vorhanden sein sollten. Es scheint nach Guthrie und Huck, daß manche  $B$ -Sera nur Anti- $A_1$  enthalten. Was die Möglichkeit der Differenzierung des menschlichen Blutes anbelangt, so bestätigen demnach die Arbeiten von Dölter, Landsteiner und H. Witt die Befunde, daß man innerhalb der Gruppen Differenzen findet, sowie namentlich, daß manche  $O$ -Blutsorten Receptoren besitzen, die anderen Blutkörperchen fehlen. Es wäre von großem Interesse, die Vererbung dieser spezifischen, durch die Isoagglutination nichtumfaßten Receptoren zu studieren.

Manche weitere Beobachtungen sprechen dafür, daß die gewöhnliche Einteilung in 4 Gruppen noch nicht die Gesamtheit der Erscheinungen erklärt. So z. B. absorbieren die Blutkörperchen vieler Säugetiere das Anti- $B$  aus dem Menschenserum, nicht aber des tierischen Serums. Ähnliche Beobachtungen konnten wir bei Untersuchungen des Hammels- $A$  und des Menschen- $A$  nachweisen. Andererseits scheinen auch zwischen den Gruppen  $A$  und  $B$  nicht näher bekannte Vorgänge zu bestehen. So z. B. fand Dölter, daß nach Immunisierung mit dem Blute  $A$  Antikörper auftreten, die nach Absorption mit Menschenblut  $O$  auch das Blut  $B$  agglutinieren<sup>1)</sup>. Landsteiner und H. Witt absorbierten das Serum  $O$  mit den Blutkörperchen  $A$  bzw.  $B$ . Die Isoagglutinine für die nicht zur Absorption benutzten Blutkörperchen nahmen ebenfalls ab. Bemerkenswert ist es auch, daß die dann gereinigten, in der Wärme zurückgewonnenen Isoantikörper häufig nicht spezifisch waren, so daß das Blut  $A$  anscheinend auch Isoantikörper Anti- $B$  gebunden hat. Man könnte dann den Sachverhalt so ausdrücken, daß die Serumformel manchmal  $O\alpha\beta$ , ein anderes Mal  $O(\alpha + \beta)$  ist (Landsteiner - H. Witt). Inwieweit es sich hier um gemeinsame Receptoren zwischen  $A$  und  $B$  handelt oder ob nicht manche Anti-

<sup>1)</sup> Man ersieht daraus, wie vorsichtig man die Tatsache deuten muß, da nach Injektion des  $A$ -Blutes Forss manische Antikörper auftreten. Man könnte mit demselben Recht die „teilweise“ Identität von  $A$  und  $B$  postulieren.

körper gebunden sind, läßt sich noch nicht entscheiden, und es wäre namentlich von der größten Wichtigkeit zu eruieren, ob solche serologische Korrelationen auf gemeinsame Vererbungsvorgänge zurückzuführen sind. (Mit Frl. Halber und Frl. Amsel schrieben wir von „funktioneller“ Korrelation der Antikörper [Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 42, S. 405] und äußerten die Vermutung, daß dies „irgendwie an gemeinsam sich vererbende Eigenschaften des Serums gebunden sein kann“.)

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Existenz von Untergruppen sicher erscheint, namentlich innerhalb der Gruppe A, daß aber ihr Nachweis feinere Untersuchungsmethoden verlangt, als die, die bis jetzt von den meisten Autoren angewandt wurden.

### 7. Gruppenspezifische Differenzierung während der Ontogenese bei homo- und heterospezifischer Schwangerschaft.

Das Kind kann sowohl die Gruppe von der Mutter wie vom Vater erben. Wir sprechen von einer homospezifischen Schwangerschaft dann, wenn das Blut des Kindes und der Mutter den gleichen Gruppen, von einer heterospezifischen, wenn es verschiedenen Gruppen angehört. Die serologische Differenzierung des Blutes geht wohl in den meisten Fällen mit der morphologischen zusammen, bei den Föten von 4 Monaten und darüber wurde eine Gruppenbildung bereits beobachtet (v. Dungern - Hirszfeld, Schiff, Happ, Ohnesorge). Bei eineiigen Zwillingen ist die Gruppe, was ja nicht weiter verwunderlich ist, stets die gleiche (Schiff, Dossena usw.).

Es scheint allerdings nach den Untersuchungen von Happ, daß manchmal die Gruppenbildung eine verspätete Entwicklung aufweist, so daß bei mehrmonatlichen Kindern Eigenschaften vorhanden sind, die bei den Neugeborenen fehlten<sup>1)</sup>. Die Gruppenformel bei Neugeborenen scheint im großen und ganzen derjenigen der erwachsenen Bevölkerung gleich zu sein, auf geringe Differenzen kann man ja kein Gewicht legen, da das Material meistens nur klein ist.

Das Serum der Neugeborenen enthält in der Regel keine Antikörper. Die spezifischen Differenzierungsprozesse im Serum, das Erscheinen normaler Antikörper ist ein Vorgang, der morphologischen Differenzierung des Organismus analog; wir können der Morphogenese die Serogenese gegenüberstellen. Nun ist der Vorgang der Serogenese bei der Geburt noch nicht abgeschlossen und diejenigen Antikörper, die im erwachsenen Organismus nachweisbar sind (Isoagglutinine, Hammelbluthämolyse usw.), fehlen in der Regel den Neugeborenen. Die Bildung der Isoantikörper ist nach den besonders genauen Untersuchungen von Happ erst im zweiten Jahre abgeschlossen, inwieweit der Titer<sup>2)</sup> quantitativ dem Titer der Erwachsenen entspricht, ist noch nicht genügend untersucht. Es fragt sich aber, ob nicht gelegentlich eine frühere Entwicklung der Antikörper auftritt, so daß wir mit einer autochthonen Bildung von Antikörpern durch die Frucht zu rechnen hätten. Im Prinzip stehen solche Befunde der Auffassung, daß

<sup>1)</sup> Die Gruppenänderung bei Müttern und Kindern, die Briand und Spindler nach der Geburt beschreiben, werden wohl auf Irrtum beruhen.

<sup>2)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Schiff und Mendlovicz stellten fest, daß im höheren Alter der Titer der Isoagglutinine abnimmt, und führten dies mit Recht auf eine serologische Involution zurück (siehe später: Begriff der Serogenese). Ich kann genauer auf diese Arbeit nicht mehr eingehen. Es sei bemerkt, daß bei Leukämie der Isoagglutinintiter auffallend niedrig ist.

die Serogenese erst im postembryonalen Leben zum Abschluß kommt, nicht entgegen; man könnte dies als eine Frühreife auffassen, wie wir sie bei der Entwicklung anatomischer Merkmale manchmal begegnen. Die Befunde von mir und Zborowski, die in folgender Tabelle niedergelegt sind, sprechen allerdings dagegen.

Tabelle 37<sup>1)</sup>. Isoagglutinine und Hammelbluthämolyse bei Neugeborenen.

Gruppen		Isoagglutinine		Hammelbluthämolyse	
Mutter	Kind	Anzahl der Fälle	bei der Frucht nachweisbar in %	Anzahl der Fälle	bei der Frucht nachweisbar in %
<i>O</i>	<i>O</i>	83	87,5	75	33,3
	<i>A</i>	38	21	34	20,5
	<i>B</i>	15	66,6	14	42,8
	<i>AB</i>	1	—	—	—
<i>A</i>	<i>O</i>	38	13	34	17,6
	<i>A</i>	72	9,7	61	23
	<i>B</i>	10	—	12	16,6
	<i>AB</i>	7	—	7	—
<i>B</i>	<i>O</i>	25	20	25	16
	<i>A</i>	7	—	13	15
	<i>B</i>	34	32,6	34	17,6
	<i>AB</i>	5	—	5	—
<i>AB</i>	<i>O</i>	bei der Mutter nicht vorhanden		1	—
	<i>A</i>			10	20
	<i>B</i>			10	10
	<i>AB</i>			10	50

Die Tabelle zeigt demnach, daß die Isoantikörper und Hämolyse bei den Früchten nur dann und zwar in geringen Mengen, nachweisbar sind, wenn sie bei der Mutter vorhanden waren. Ich muß allerdings betonen, daß manche Verfasser auch Fälle beschreiben, wo das Serum des Neugeborenen die Blutkörperchen der Mutter agglutinierten, die Agglutinine also anscheinend autochthon entstanden waren (McQuarrie in 2,7%, Pistudi in 2 auf 92 Fällen, Staquet in einem Falle<sup>2)</sup>, Dyke und Bridge 3 Fälle, Laffaut und Gaujoux angeblich auf 32 Fälle 7mal). Rech und Wöhlisch<sup>3)</sup> sowie Collon konnten unsere Angaben nicht bestätigen, ja Collon gab an, auf 40 untersuchte Fälle 3mal Isoagglutinine bei den Neugeborenen gegen das Mutterblut gefunden zu haben. Die Autoren gaben ihre Technik nicht an, nach einer brieflichen Mitteilung von Collon benutzt er 10 Tropfen Serum und 1 Tropfen Blutkörperchen-

<sup>1)</sup> Teilweise mitgeteilt in Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 24, und ausführlich in Gynecol. polska.

<sup>2)</sup> Im Falle 51 von Dossena liegt offenbar ein Irrtum vor, da das Serum der Mutter *A* das Blut des Kindes der Gruppe *O* agglutiniert.

<sup>3)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Ich erhielt inzwischen die genaue Arbeit von Rech und Wöhlisch und sehe leider in den Protokollen keine Unterlagen für die abweisenden Schlüsse der Verfasser. Die Zusammenstellung ergibt z. B., daß das Kind *O*, welches von der Mutter *O* stammt, in 80% Isoantikörper enthält, das Kind *O* von der Mutter *A* in 22%, das Kind *A* von der Mutter *A* nur in 20% — also Befunde, die den unserigen entsprechen und gegen die autochthone Entstehung der Isoantikörper sprechen. In Fällen, wo von zwei Isoagglutininen der Mutter beim Kind nur eins gefunden wurde, das zweite aber fehlte, nehmen Verfasser eine autochthone Entstehung beim Kinde an; eine durchaus unbewiesene Annahme. In 6 Fällen jedoch agglutinierte das Serum des Kindes die Blutkörperchen der Mutter. Wir haben dies, wie erwähnt, nicht bemerkt, ich sehe weiteren Arbeiten mit Neugier entgegen.

aufschwemmung und untersucht auf dem Objektträger, während wir 2 Tropfen Serum und 1 Tropfen Blut,, also 5 mal weniger benutzten und makroskopisch prüften. Ich empfehle die mikroskopische Prüfung namentlich für diese Untersuchungen nicht, da Sera sehr oft klebrig sind, wodurch eine Agglutination vorgetäuscht wird. An sich war es aber nicht unmöglich, daß ganz geringe Mengen der Antikörper schon während der embryonalen Entwicklung auftreten. Mein Mitarbeiter *Lazarević* und *Zborowski* haben in unveröffentlichten Untersuchungen die Angaben von *Collon* bis jetzt in 140 Fällen, unter Berücksichtigung seiner Mengenverhältnisse, nachgeprüft und bis jetzt keinen Fall gefunden, wo das Serum des Neugeborenen die Blutkörperchen der Mutter aus dem Placentarblut agglutinierte. Die Frage somit, ob ganz geringe Mengen der Isoantikörper im embryonalen Leben gebildet werden können, ist noch unentschieden, nach meiner bisherigen Erfahrung muß sie negativ beantwortet werden. Auch die Erfahrungen von *Cruickshank*, daß die Wassermannsche Reaktion bei Neugeborenen im Laufe der ersten Wochen verschwindet, spricht dafür, daß die Embryonen unfähig sind, immunologische Reaktionen zu entfalten. Meiner Ansicht nach enthält somit das Nabelschnurblut keine vom Foetus produzierten Antikörper. Dieser Mangel ermöglicht eine scharfe Feststellung der mütterlichen Beimischung im kindlichen Blut und gibt daher einen Maßstab der elektiven Durchlässigkeit der Placenta bzw. einer unspezifischen Absorbierbarkeit der Antikörper.

Ich berühre nicht die Frage der Durchlässigkeit der Placenta für Immunantikörper, da die durch künstliche Immunisierung angereicherten Antikörper eine biologische Abnormität darstellen und daher das Problem der physiologischen Durchlässigkeit keineswegs beleuchten können. Der Übergang normaler Diphtherieantitoxine ist von *Groer* und *Kassowitz*, *Küttner*, *Ann* und *Bret Ratner*, der Scharlachstreptokokkenantitoxine durch *Zingher*, der Tetanusantitoxine durch *Tenbroeck* und *M. Bauer* festgestellt. Die Durchlässigkeit der Placenta für normale Diphtherieantitoxine ist von der Gruppenzugehörigkeit unabhängig (Fr. Seydel unveröffentlichte Versuche). Dagegen zeigt Tab. 37, daß der Übergang der Isoantikörper bei verschiedenen Gruppen quantitativ variiert. Die Isoantikörper gehen bei den Kombinationen Mutter *O*, Kind *O* in fast 90% der Fälle auf die Frucht über, bei  $A \times A$  nur in 10%, bei den Kombinationen  $B \times B$  finden wir die Isoantikörper bei den Neugeborenen in 30%. Treffen die Gruppen *A* oder *B* mit der Gruppe *O* zusammen, so liegt die Häufigkeit des Überganges etwa dazwischen, als ob der Grad der Durchlässigkeit eine additive Eigenschaft wäre, bestehend aus der spezifischen Durchlässigkeit der mütterlichen und kindlichen Placenta.

Der Nachweis der Antikörper bei der Frucht ist bis zu einem gewissen Grade unabhängig davon, wie stark der Titer der Isoantikörper im mütterlichen Serum ist. Aus diesem Grunde können die Differenzen im Nachweis der Isoantikörper beim Kinde nicht auf eine einfache gleichmäßige Verminderung beim Übergang durch die Placenta zurückgeführt werden. Es wäre aber nicht ausgeschlossen, daß neben dem Titer, welcher die spezifische Reaktionsfähigkeit angibt, Differenzen in der Absorbierbarkeit der Antikörper an nichtantigene Substanzen vorhanden sind, die mit den Gruppen in Korrelation stehen. Die von uns gefundenen Unterschiede würden dann nicht auf einer elektiven Durchlässigkeit der Placenta, sondern auf einer gruppendifferenten Absorbierbarkeit der Isoantikörper beruhen.

Die Hammelbluthämolyse gehen nur teilweise durch die Placenta durch, ein sicherer Zusammenhang mit der Blutgruppe bzw. mit dem Übergang der

Isoantikörper war nicht nachweisbar. Wir sehen demnach, daß der Übergang der Isoantikörper eine konstitutionelle Eigenschaft ist, die mit der Blutgruppe in Korrelation steht. Wir dürfen in der Undurchlässigkeit der Placenta einen wichtigen Mechanismus erblicken, der die Frucht von dem fremden Blut der Mutter mit ihrem besonderen Gehalt an Salzen, Eiweißkörpern und Antikörpern schützt.

Unsere Versuche mit Zborowski ergaben, daß der Titer der Isoagglutinine im Retroplacentarblut für die Gruppe der Frucht gewöhnlich niedriger ist als durchschnittlich. Die Befunde sind ganz besonders deutlich, wenn die Mutter der Gruppe *O* gehört. Bezeichnet man den Titer 1 : 4 als normal, darunter als pathologisch schwach, so erhalten wir Resultate, die in folgender Übersichtstabelle dargestellt sind:

Tabelle 38 (aus Gynecologia polska).

Gruppen		Anzahl der Fälle	Isoagglutinine fehlen bzw. haben Titer unter $\frac{1}{2}$ in % der untersuchten Fälle	
Mutter	Kind			
<i>O</i>	<i>O</i>	85	Anti- <i>A</i>	5,9
			Anti- <i>B</i>	12,9
	<i>A</i>	38	Anti- <i>A</i>	57,0
			Anti- <i>B</i>	10
	<i>B</i>	16	Anti- <i>A</i>	12
			Anti- <i>B</i>	50
<i>A</i>	<i>O</i>	42	Anti- <i>B</i>	21
	<i>A</i>	69	Anti- <i>B</i>	10
	<i>B</i>	14	Anti- <i>B</i>	50
	<i>AB</i>	10	Anti- <i>B</i>	70
<i>B</i>	<i>O</i>	26	Anti- <i>A</i>	11
	<i>A</i>	13	Anti- <i>A</i>	100
	<i>B</i>	34	Anti- <i>A</i>	5,8
	<i>AB</i>	6	Anti- <i>A</i>	66

Diese Abschwächung ist allerdings nur im Retroplacentarblut deutlich, im Kreislauf ist die Differenz sehr wenig ausgesprochen. Colton hat unsere Angaben am zirkulierenden Blut nicht bestätigt, was, wie erwähnt, unseren Angaben nicht widerspricht. Trotzdem frühere Autoren diese Verhältnisse nicht systematisch untersuchten, finden wir bei Durchsicht ihrer Protokolle ähnliche Angaben. So z. B. bei Dossena bei Kombinationen Mutter *O*, Kind *O* wurden auf 12 untersuchten Fälle 4 mal der Durchgang, bei *A* × *A* auf 12 nur 1 mal, bei Dycke und Bridge bei *O* × *O* 14 mal Übergang nachweisbar, 27 mal nicht nachweisbar, bei *A* × *A* nur 1 mal Übergang, 16 mal kein Übergang festgestellt.

Es fällt mir schwer, die Arbeiten der Gynäkologen über die Bedeutung der heterospezifischen Schwangerschaft zu referieren, da Verfasser häufig nur die Tatsache der Isoagglutination zwischen Mutter und Frucht angeben ohne nähere Präzisierung der Gruppenzugehörigkeit. Jedenfalls sehen wir, daß gewisse Schutzmechanismen existieren, die die heterospezifische Frucht schützen, und zwar die relative Undurchlässigkeit der Placenta und der Schwund der Isoantikörper aus dem die Frucht umspülenden mütterlichem Blut. Es liegt nahe anzunehmen, daß diese Mechanismen manchmal versagen, und daß die heterospezifische Frucht besonderen Gefahren ausgesetzt sein kann. Wir haben daher mit Zborowski

die Gewichte der Neugeborenen genau bestimmt, Tabelle 39 gibt darüber Aufschluß.

Die Tabelle 39 zeigt, daß die Anzahl der Kinder von einem bestimmten Gewicht eine typische binomiale Variationskurve bildet. Der Gipfel liegt für die homospezifische Frucht in Polen in der 5. Rubrik. Wir sehen nun, daß der Gipfel der Kurve bei den heterospezifischen Kindern sich bei manchen Gruppenkombinationen nach links verschiebt. Die homospezifischen Kinder weisen somit einen größeren Prozentsatz der Gewichte über 3200 g als die heterospezifischen, wie die Zusatztabelle deutlich zeigt. Dieser Befund bezieht sich zunächst auf die Blutgruppe *O* und *A* in ihren gegenseitigen Beziehungen, wo auch die Zahlen am größten und daher am beweisendsten sind. Für die Gruppe *B* sind die Ergebnisse nicht übersichtlich. Die Gewichte der *B*-Kinder in *A*-Müttern weisen sogar relativ größere Gewichte als in *B*-Müttern auf, und auch die *A*-Kinder bzw. *O*-Kinder scheinen sich in den *B*-Müttern „ungestört“ zu entwickeln. Es scheint somit, daß die *B*-Mütter für alle Kinder gleich gute Entwicklungsbedingungen liefern, sowie auch daß die *B*-Kinder sich auch in gruppenfremden Müttern gut zurechtfinden. Die Zahlen sind für die *B*-Gruppe relativ niedrig, so daß wir diese Feststellungen unter dem Vorbehalt bringen, daß sie an weiterem Material Bestätigung finden werden. Wir möchten daher den Befund, daß die Heterospezifität der Entwicklung einen gewissen ungünstigen Einfluß auf das Gewicht der Frucht ausüben kann, zunächst nur auf die Gruppe *A* und *O* in ihren gegenseitigen Beziehungen beschränken. Die Zahlen für die Gruppe *AB* sind zu gering, die Biologie der *AB*-Schwangerschaft wurde auf Grund des von uns gesammelten genetischen Materials bereits besprochen.

Auf welche Weise sich der relative ungünstige Einfluß geltend macht, wäre zu untersuchen. Diese Befunde legten die Vermutung nahe, daß die durch die Heterospezifität bedingten Störungen in ihrem extremen Grad auch die Entwicklung der Frucht ganz unmöglich machen können. Wenn dem so ist, so müßte der ungünstige Einfluß der Heterospezifität auch darin seinen Ausdruck finden, daß die Kinder häufiger die Gruppe der Mutter aufweisen als diejenige des Vaters, da ein Teil der heterospezifischen Kinder nicht zur Entwicklung kommen könnte. Die Zusammenstellung auf S. 403 zeigt in der Tat, daß bei den Ehen  $O \times A$  durchschnittlich die Gruppe der Mutter häufiger auf das Kind übertragen wird als die Blutgruppe des Vaters (die Mutter *A* hat mit Vater *O* Kinder *A* in 65,4%; während die Mutter *O* mit Vater *A* die Kinder *A* in 56,3% hat). Die Differenz beträgt somit 9%. Berechnet man dies auf die absolute Häufigkeit der Übertragung, so würden diese Zahlen beweisen, daß die Mutter *A* um ca.  $\frac{1}{6}$  größere Wahrscheinlichkeit hat, ihre Gruppe dem Kinde zu übertragen, als der Vater *A*.

Die Tab. 12 zeigt gleichzeitig die geringen Chancen der Entwicklung der Früchte *AB* bei Müttern *O*. Ich bespreche nicht genauer das Protokoll, da das Problem in den theoretischen Betrachtungen über den Selektionswert der Gruppen behandelt wurde, und möchte daher nur betonen, daß auf Grund dieses Materials nicht alle Formen der Heterospezifität, sondern nur manche Kombinationen ungünstig zu sein scheinen. Ich glaube daher, daß die Bedeutung der Gruppenfremdheit der Frucht durch die bisherigen Beobachtungen keineswegs erschöpft sind. Wir sehen erstens, daß Schutzmechanismen vorhanden sind, die die heterospezifische Frucht schützen, dann daß nur manche Gruppenkombina-

Tabelle 39. Gewichte der Neugeborenen und Gruppenzugehörigkeit.

Gruppen		Zahl der Kinder																Übersicht			Durchschnittsgewicht in g							
		1. von 2000 g bis 2299 g		2. von 2300 g bis 2599 g		3. von 2600 g bis 2899 g		4. von 2900 g bis 3199 g		5. von 3200 g bis 3499 g		6. von 3500 g bis 3799 g		7. von 3800 g bis 4099 g		8. von 4100 g bis 4399 g		9. von 4400 g bis 4799 g		10. von 4800 g bis 5100 g		weniger als 3200 g	mehr als 3200 g	Zusammen				
Mutter	Kind	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%				abs.	%		
O	O	3	1,9	9	5,6	21	13,0	36	22,4	45	27,9	26	16,1	17	10,6	4	2,5				69	42,9	92	57,1	161	<b>3236</b>		
	A	2	3,2	4	6,4	11	17,7	15	24,2	11	17,7	9	14,5	7	11,3	2	3,2			1	1,6	32	51,6	30	48,3	62	3173	
	B			2	7,4	5	18,5	9	33,3	8	30,0	2	7,4	1	3,7							16	59,2	11	40,7	27	3080	
A	O	5	5,4	8	8,6	9	9,7	27	29,0	17	18,3	17	18,3	7	7,5	2	2,1				1	1,0	49	52,7	44	47,2	93	3163
	A	5	3,6	5	3,6	24	17,5	22	16,0	43	31,4	23	16,8	8	5,8	4	2,9			1	0,7	56	40,7	81	59,3	137	<b>3250</b>	
	B			3	12,5	3	12,5	4	16,7	3	12,5	5	20,8	4	16,7	1	4,1			1	4,1	10	41,7	14	58,3	24	3334	
	AB					4	23,5	4	23,5			6	35,8	3	17,6							8	47,0	9	52,9	17	3284	
B	O			12	4,7	4	9,5	9	21,4	8	19,0	10	23,8	4	9,5	4	9,5					15	35,6	27	64,2	42	3225	
	A					3	11,5	9	34,6	8	30,7	3	11,5	2	7,7	1	3,8					12	46,1	14	53,9	26	3240	
	B	3	5,2	4	6,9	9	15,5	11	18,9	15	25,8	10	17,2	5	8,6			1	1,7			27	46,5	31	53,3	58	3168	
	AB	1	10,0	1	10,0	1	10,0	3	30,0	1	10,0	3	30,0									6	60,0	4	40,0	10	3033	
AB	O																											
	A	1	3,8	2	7,7	4	15,4	4	15,4	6	23,0	6	23,0	3	11,5							11	42,3	15	57,7	26	3135	
	B			2	9,5	2	9,5	4	19,0	7	33,3	5	23,8	1	4,7							8	38,2	13	61,8	21	3223	
	AB	1	6,6	1	6,6	1	6,6	3	20,0	6	40,0			3	13,3	1	6,6					6	40,0	9	60,0	15	<b>3234</b>	
																											<b>720</b>	<b>3211</b> <sup>1)</sup>

1) Allgemeines Durchschnittsgewicht.

tionen schädlich zu sein scheinen, und die klinische Berücksichtigung dieser Momente liegt noch nicht vor.

In der Literatur wurde die Frage sehr diskutiert, ob die Eklampsie bei heterospezifischer Schwangerschaft auftritt bzw. durch sie bedingt wird. Die erste Arbeit ging auf Dienst zurück. Diese Arbeit, auf die namentlich Ottenberg aufmerksam machte, blieb unbeachtet. Diesbezügliche Untersuchungen wurden 1915 von Ottenberg vorgenommen und schließlich durch McQuarrie, der im Jahre 1923 die Schwangerschaftstoxikosen in 70% der Eklampsiefälle bei heterospezifischer Schwangerschaft fand. Pelissier und Schneider teilten Tatsachen mit, die diese Annahme zu stützen geeignet waren, die meisten Autoren fanden jedoch keine Koinzidenz (Chavasse, Allens, Trawlos, Guérin, Vallman, Caudier-Etoinan, Dossena, Collon, Pistudi, Zottermann und Wildner, Ohnesorge, Cathala und Le Bassle u. a.). Ich konnte mit Zborowski mich ebenfalls nicht von den Beziehungen zwischen Heterospezifität der Schwangerschaft und Eklampsie überzeugen<sup>1)</sup>.

Meiner Überzeugung nach ist der Einfluß der Heterospezifität der Schwangerschaft auf ihren Verlauf und auf die Entwicklungsaussichten der Frucht noch nicht genügend erforscht. Nicht die Tatsache der Heterospezifität an sich hat wahrscheinlich Bedeutung, sondern nur der Zusammenbruch der Schutzmechanismen, die die Gruppenfremdheit erst zu einem pathologischen Agens erheben. So z. B. halte ich nicht für ausgeschlossen, daß das syphilitische Gift, welches zuerst an den Gefäßen angreift, die Schranke zwischen Mutter und Frucht durchbrechen läßt und daß das eigentliche tödliche Agens die serologische Unverträglichkeit zwischen mütterlichem und kindlichem Blute ist. Der ungleichmäßige Übergang der positiven Wassermannschen Reaktion auf die Frucht hängt vielleicht mit diesen oder ähnlichen Vorgängen zusammen. Dafür sprechen manche Beobachtungen von mir und Zborowski, das Material ist aber für bindende Schlüsse noch nicht groß genug. Die Tatsache, daß bei großen serologischen Differenzen die Entwicklung der Frucht gefährdet ist, kann eine große praktische Bedeutung haben, da sie die Unfruchtbarkeit mancher Ehen bedingen könnte. Bei Rassenmischungen steigt selbstverständlich die Anzahl heterospezifischer Schwangerschaften an, die oben erwähnten ungünstigen Momente hätten dann eine große, nicht nur individuelle, sondern ethnologische und soziale Bedeutung, da manche konstitutionelle, anthropologische oder physiologische Merkmale, die mit den isoagglutinablen evtl. gemeinsam vererbt werden, bei Rassenmischungen beeinflußt und evtl. dem Untergang geweiht sein könnten. Vielleicht ist auch für die Ernährung der Kinder von Bedeutung, ob sie die Milch von gruppengleicher Amme erhalten. Auch für die Tierzucht hat die Tatsache, daß manche heterospezifischen Kombinationen ungünstig wirken, Früchte von geringerem Gewicht geben u. dgl., vielleicht eine größere Bedeutung. Daher sollte das Problem, welchen Einfluß die Heterospezifität auf die Pathologie der Schwangerschaft und Lebensaussichten der Früchte hat, noch vertieft werden.

---

<sup>1)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Schließlich wurden zahlreiche weitere Fälle von Wilmer Allen publiziert (375 Gesunde, 104 Toxemien). Heterospezifische Entwicklung bei Gesunden 20,8%, bei Toxemien 21,4%; also für diese Krankheit keine Differenzen.



## 8. Über die chemische Charakterisierung isoagglutinabler Substanzen des Menschenblutes.

Die Arbeiten der letzten zwei Jahre von Landsteiner und van der Scheer, Schiff und Adelsberger, Dölter haben unsere Kenntnisse von der chemischen Struktur isoagglutinabler Substanzen wesentlich erweitert. Der Fortschritt wurde namentlich dadurch bedingt, daß man statt der Isoantikörper gruppenspezifisch differenzierte Immenserum benutzte und dadurch schärfere Ausschläge erhielt als mit den normalen Isoantikörpern. Ich möchte daher in einigen Worten über die gruppenspezifischen Heteroimmunagglutinine berichten.

v. Dungern und Hirszfeld haben zuerst (1911) ein gruppenspezifisches Immunagglutinin dargestellt. Im Jahre 1921 folgten dann die Arbeiten von Kollmer und Trist und namentlich Hoocker und Anderson. Man erhält durch Immunisierung mit Menschenblut zunächst Sera, die mit den Blutkörperchen aller Gruppen reagieren, trotzdem der Titer für die homologe Blutart gewöhnlich höher ist. Absorbiert man ein solches Serum mit Menschenblut der Gruppe *O*, so lassen sich häufig stark wirkende, gruppenspezifische Immunagglutinine nachweisen. Es ist bemerkenswert, daß manchmal nach Injektion des Menschenblutes der Gruppe *O* Agglutinine entstehen, die das betreffende *O*-Blut stärker fällen (Hoocker und Anderson, eigene Beobachtungen). Dasselbe läßt sich auch manchmal mit Hilfe normaler tierischer Sera beobachten. (Diese Beobachtung bezieht sich nur auf manche Blutsorten.)

Dölter beobachtete, daß nach Immunisierung mit Menschenblut *A* Antikörper auch gegen den Bestandteil *B* auftreten können. Die Ursache dieser Erscheinung ist noch nicht klar. Im Sinne unserer gewöhnlichen serologischen Anschauungen müßte man an biochemische Verwandtschaft zwischen *A* und *B* denken, die keinen Ausdruck in den Isoantikörpern findet. Es wäre aber auch denkbar, daß manche Reaktionsarten assoziiert sind, so daß Antikörper gegen fremde Antigene entstehen, die nicht auf der Gemeinsamkeit der Strukturelemente beruhen. Ich werde darauf später eingehen.

Die Verfasser, die sich um die Klarlegung der chemischen Grundlagen verdient gemacht haben, gingen von verschiedenen Gesichtspunkten aus. Landsteiner und van der Scheer stellten fest, daß die Forssmannschen Lipide durch Schweineserum zu einem Vollantigen verwandelt werden können. In Fortsetzung dieser Arbeiten fanden sie, daß auch in den Blutkörperchen, die kein Forssmannsches Antigen enthalten, in Alkohol Substanzen übergehen können, die, mit Schweineserum injiziert, Antikörper hervorrufen; es existieren somit verschiedene Lipide auch von nicht Forssmannschem Typus, die den Haptencharakter tragen. Bei systematischer Untersuchung stellte sich nun heraus, daß die isoagglutinablen Substanzen ebenfalls alkohollöslich sind und mit gruppenspezifischen Immunagglutininen spezifische Fällungen geben. Schiff und Adelsberger haben andererseits beobachtet, daß nach Immunisierung mit *A*-Blut Antikörper gegen Hammelblut und Forssmannsches Antigen entstehen, sowie daß Hammelblutamboceptoren gruppenspezifische Differenzierung des Menschenblutes ermöglichen. Dölter bestätigte und erweiterte die Befunde von Schiff und Adelsberger, indem er namentlich die Komplementbindung mit alkoholischen Extrakten aus dem Menschenblut *A* bzw. *B* ansetzte<sup>1)</sup>.

Die alkoholischen Extrakte aus Menschen- und Hammelblutkörperchen zur Komplementbildung und Ausflockungsreaktion werden nach der Vorschrift von Dölter in folgender

<sup>1)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Nach neueren Untersuchungen von Schiff und Brahn ist das Problem komplizierter, indem die alkohollöslichen Substanzen hauptsächlich mit gruppenspezifischen Immunagglutininen reagieren, während die mit nach Alkohol-extraktion übriggebliebene Eiweißfraktion mit normalen Isoagglutininen reagiert. Vielleicht sind somit sowohl die Lipide wie das Eiweiß gruppenspezifisch differenziert.

Weise zubereitet: Die defibrinierten Blutkörperchen bzw. die zerkleinerten Blutkuchen werden dreifach mit Kochsalzlösung gewaschen und zentrifugiert; zum Sediment 95 proz. Alkohol im Verhältnis 1 : 6 zugefügt, tüchtig aufgeschüttelt, zunächst 8 Tage im Brutschrank (37°) aufbewahrt und schließlich durch Papierfilter filtriert. Zur Reaktion werden die Antigene mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 6 verdünnt, wobei 1 Teil Kochsalzlösung schnell und nach 20 Sekunden die übrigen 4 Teile Kochsalzlösung schnell zugefügt.

Landsteiner und van der Scheer bereiten die Extrakte auf folgende Weise:

20 ccm Oxalatblut zentrifugiert und dreimal gewaschen, zum Bodensatz 50 ccm 95 proz. Alkohol langsam unter Schütteln zugesetzt. 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehenlassen, abfiltrieren, zum Bodensatz 20 ccm 95 proz. Alkohol zusetzen. Die beiden alkoholischen Extrakte werden filtriert und auf 10 ccm konzentriert, nach Abkühlen wieder filtriert. Der gebrauchsfertige Extrakt wird durch Zusatz von 5 Teilen Kochsalz zu 1 Teil Extrakt hergestellt, wobei die Stabilität des Extraktes durch die Geschwindigkeit des Zusatzes reguliert wurde. Die verschiedenen Blutsorten verhalten sich etwas verschieden, was kleine Änderungen in der Technik notwendig macht.

Die Alkohollöslichkeit der gruppenspezifischen Bestandteile legt den Gedanken nahe, daß es sich um Substanzen handelt, die dem Forssmanschen Antigen ähnlich sind. Die isoagglutinablen Substanzen sind auch in der Tat koktostabil und können auf 120° erhitzt werden (Schiff und Adelsberger, Dölter). Nach der Immunisierung mit *A*-Blut entstehen häufiger Hammelbluthämolysine als nach Injektion mit dem *O*- oder *B*-Blut. Es fragt sich somit, inwieweit dieselbe gruppenspezifische Substanz, die in Alkohol übergeht, mit dem isoagglutinablen Receptor identisch ist und inwieweit die isoagglutinablen Substanzen eine Verwandtschaft mit dem Forssmanschen Antigen haben. Ich habe mich mit Frl. Halber mit der Frage befaßt, und wir kamen zu Schlüssen, die in mehreren Punkten von der Auffassung von Schiff und Adelsberger und Dölter abweichen. Immunisiert man Tiere mit *A*-Blut, so entstehen im Sinne von Schiff Antikörper, die unter Komplementbindung mit *A*-Extrakt reagieren, ohne die geringste Komplementbindung mit den *O*- oder *B*-Extrakten zu geben. Die Fällungsreaktionen sind hier häufig weniger spezifisch. Solche Anti-*A*-Sera geben häufig Komplementbindung und Fällung mit den Extrakten aus Meerschweinchen oder Pferdeniere und enthalten Hammelbluthämolysine, manchmal aber lösen sie das Hammelblut auf, reagieren aber nicht mit dem Forssmanschen Antigen *sensu strictu*. Ähnliche Beobachtungen erhoben Landsteiner und van der Scheer sowie Hesse. Andererseits sind große Widersprüche vorhanden, was die Anwesenheit der Anti-*A*-Antikörper in Hammelblutamboceptoren anbelangt. Schiff und Adelsberger beschrieben solche Sera, Dölter fand sie in der Hälfte der Fälle, wir dagegen auf Dutzende von Seren, die wir darauf untersuchten, nur 1 mal. Wir sehen somit, daß 1. es Anti-*A*-Sera gibt, die mit dem Forssmanschen Antigen nicht reagieren, 2. daß es Anti-Hammelblutsera gibt, die das Menschenblut *A* nicht beeinflussen. Schließlich wurde auch wiederholt festgestellt, daß das Menschenblut *A* aus den Anti-Hammelseren keine Hammelhämolysine wegnimmt und daß das Hammelblut aus den Anti-*A*-Seren keine Antikörper für das Menschenblut *A* absorbiert. Eine einfache Identität zwischen dem Bestandteil *A* und dem Forssmanschen Antigen läßt sich somit unmöglich postulieren. Die Verschiedenheit der Ergebnisse zwischen den einzelnen Forschern muß tiefere biologische Differenzen haben, sie hängt anscheinend von den individuellen Differenzen der benutzten Blutsorten und der immuni-

sierten Kaninchen ab. Wir haben mit Fr. Halber einige Hypothesen zur Erklärung dieser Differenzen zur Diskussion gestellt, die ich hier in Kürze wiedergeben möchte. Es wäre möglich, daß das Forssmansche Antigen bei manchen Menschen als ein von *A* verschiedener Bestandteil vorhanden ist, der aber mit *A* häufig vorkommt. Ein solches gemeinsames Vorkommen kann entweder auf einer Gemeinsamkeit der Erbfaktoren oder ihrer Nähe in einem Chromosom zurückgeführt werden. Für solche Eigenschaften, die zwar phänotypisch verschieden, aber gemeinsam gekoppelt vorkommen, wurde der Ausdruck „isogenotopische Eigenschaften“ vorgeschlagen. Es schien uns nicht möglich, auf Grund des gemeinsamen Vorkommens allein identische Strukturelemente anzunehmen, da uns die Vererbungsforschung viele Beispiele gibt, daß phänotypisch durchaus differente Merkmale zusammen als korrelierte Eigenschaften vorkommen können. Andererseits sehen wir, daß nur manche Tiere nach der Injektion von *A*-Blut Anti-Forssman-Sera liefern. Nun sehen wir, daß nach Injektionen von *A*-Blut auch Anti-*B*-Antikörper gelegentlich entstehen können (Dölter). Dölter betont, daß hauptsächlich solche Kaninchen nach der Immunisierung mit Hammelblut Anti-*A*-Antikörper produzieren, die normale Anti-*A*-Agglutinine enthalten. Nun sind die normalen Antikörper der Ausdruck einer besonders leichten Ansprechbarkeit des Organismus, es sind gleichsam präformierte Reaktionsarten, vergleichbar mit präformierten Reflexen. Wir haben daher angenommen, daß manche Reize in gewissem Sinne halbspezifisch die Zelle zur Antikörperbildung veranlassen, also nicht wahllos wirken, sondern daß die Reaktionsarten sich in vorgebildeten Bahnen bewegen. Wir vermuten also, daß die Zelle auf bestimmte Reize mit einer vorgebildeten, serologischen Leistung reagiert, ohne daß spezifische Beziehungen zwischen dem Reiz und der Reaktion in der Art der Antigengemeinschaft besteht. Über die Ursache und nähere Gesetzmäßigkeiten solcher „unspezifischer“ Reaktionen werde ich in dem Kapitel über die Konstitutionsserologie nähere Vorstellungen zu entwickeln versuchen.

Die obenerwähnte Hilfsannahme ist nicht die einzige. Man könnte auch annehmen, daß die zwischen dem Forssmanschen Antigen und dem Bestandteil *A* gemeinsamen Elemente nur in dem einem Antigen zur Geltung kommen, im anderen dagegen im gewissen Sinne unterdrückt werden. Da der *A*-Bestandteil häufig Anti-Forssman-Sera gibt, die Anti-Forssman-Sera aber nur selten Anti-*A*-Agglutinine (wenigstens bei unseren Tieren), so müßte man annehmen, daß die Substanzen des Hammelblutes oder Meerschweinchenniere polyvalente, antigen sehr wirksame Substanzen enthalten, die die zwischen *A* und Forssmanschem Antigen gemeinsame Bestandteile nicht zur Geltung kommen lassen (Konkurrenz der Antigene).

Dieses Problem, daß eine Substanz *A* Anti-*B*-Antikörper hervorruft, trotzdem durch homologe Anti-*B*-Sera das Antigen *B* im *A* nicht oder wenigstens selten nachweisbar ist, hat somit eine prinzipielle Bedeutung, und eine sichere Erklärung kann dafür noch nicht gegeben werden.

Während die Immunisierung mit *A*-Blut häufig solche Antikörper hervorruft, die mit Meerschweinchenniere reagieren, sehen wir nach der Immunisierung mit *O*- oder *B*-Blut im Gegenteil eine Reaktion mit Menschen- oder Rinderherz, nicht aber mit Organen, die das Forssmansche Antigen enthalten (Meerschweinchen

oder Pferd). Diese Differenzen beobachtet man regelmäßig, und ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß wir hier eine biologische Erklärung dafür haben, warum manche Wassermannsche Sera mit dem einen, andere wieder mit dem anderen Antigen besser reagieren. Geht man von der in der letzten Zeit verfochtenen Anschauung aus, daß die Wassermannsche Reaktion auf den Autoantikörpern beruht, so könnte man erwarten, daß diejenigen Reaktionsarten, die nach der Immunisierung der Kaninchen mit *A*-Blut erzeugt werden, auch bei Luetikern der Gruppe *A* auftreten werden, und daß somit positive Sera der Gruppe *A* oder *AB* häufiger mit Antigenen, die das Forssmansche Antigen enthalten, reagieren werden. Unsere Versuche mit Frl. Halber mit Flockungsreaktionen scheinen diese Annahme zu bestätigen. Sollte sich bei größeren Versuchsreihen mit der Komplementbindung dasselbe zeigen, so hätten wir eine biologische Erklärung für die Selektivität mancher Wassermannschen Antigene sowie für das ungleichmäßige Verschwinden der Wassermannschen Reaktion innerhalb verschiedener Blutgruppen, worüber noch später die Rede sein wird.

Der Übergang isoagglutinabler Substanzen in den Alkohol scheint mir somit sicher zu sein<sup>1)</sup>, und nur die Verwandtschaft zu dem Forssmanschen Antigen untersteht der Diskussion. Mehrere Fragen sind hier allerdings noch nicht klargelegt. So z. B. konnten wir durch Immunisierung mit *A*-Lipoiden, vermischt mit Schweineserum, keine gruppenspezifischen Präcipitine und überhaupt keine Menschenblutagglutinine erzielen. Die alkoholischen *A*-Extrakte besaßen somit die spezifische Reaktionsfähigkeit *in vitro*, ließen sich aber selbst durch Schweinesera nicht in spezifische Antigene verwandeln<sup>2)</sup>. Es scheint nun, daß die antigene Fähigkeit von *A* in der Tat an die Struktur gebunden ist, da die im destilliertem Wasser hämolysierten Blutkörperchen meistens keine gruppenspezifischen Agglutinine und vor allem keine mit Meerschweinchenniere reagierenden Antikörper hervorrufen, dagegen solche Antikörper, die mit Menschen- oder Rinderherz reagieren.

Es ist außerdem merkwürdig, daß die Anti-*A*-Antikörper lediglich mit alkoholischen Extrakten, und zwar schon ohne Absorption aus *A*-Blut reagieren, während die Antisera, die man durch *O*- oder *B*-Blut erzeugt, wahllos mit Extrakten aus allen Blutsorten reagieren. Der gemeinsame Bestandteil zwischen *A*- und *O*-Extrakt kommt somit nach der Injektion des *A*-Blutes nicht zur Geltung. Ich möchte die verschiedenen Erklärungsmöglichkeiten hier nicht diskutieren und verweise auf unsere Mitteilung mit Frl. Halber (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 48, S. 34. 1926).

Die Tatsache der Alkohollöslichkeit und Kocktostabilität isoagglutinabler Substanzen läßt es als möglich erscheinen, daß evtl. bei Mumien in den verschiedenen Organen die isoagglutinablen Substanzen nachgewiesen werden können. Es erscheint mir auch von großem theoretischen Interesse, daß die artspezifischen Strukturen anscheinend Eiweißnatur haben, während sich die Lipide als Gruppenmerkmal differenzierten. Bei der Diskussion etwaiger Er-

<sup>1)</sup> Die Definition der „Lipoide“ möchte ich in diesem Sinne gebrauchen, ohne nähere chemische Analyse, die noch nicht vorliegt.

<sup>2)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Witebsky hat in einem Falle nach Injektion der *A*-Lipoide mit Schweineserum typische Anti-*A*-Sera erhalten. Verfasser selbst rechnet mit der Möglichkeit, daß es sich um ein besonders zur Bildung von Anti-*A* prädisponiertes Kaninchen gehandelt hat.

klärungsmöglichkeiten für die phylogenetische Entstehung der Gruppen sollte man dieser Erscheinung Beachtung schenken.

Die Suspensionsstabilität der Erythrocyten hängt von ihrer Ladung ab; physikalisch unterscheidet sich die Isoagglutination nicht von anderen Formen der Agglutination und beruht wohl auf Ladungsänderungen (Schütz und Wölisch).

### 9. Gruppenforschung in der Pathologie.

Rein historisch gehen die Beobachtungen über die Isoagglutination bei Menschen auf die Klinik zurück. Bekanntlich glaubte man, daß der Vorgang der Isoagglutination bei bestimmten Krankheiten auftritt (Krebs, Malaria und dergleichen). Diese Deutung wurde nun durch die Landsteinersche Entdeckung zunächst widerlegt, so daß man lange Zeit nicht mehr an irgendeinen Zusammenhang mit den pathologischen Vorgängen gedacht hat. Erst der Aufschwung der modernen Konstitutionslehre hat es bewirkt, daß man nach Zusammenhängen zwischen Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten und Gruppenzugehörigkeit gesucht hat, ohne zu erwarten, daß die Korrelationen absolut sein werden. Diesbezügliche Literatur ist bis jetzt nicht zahlreich; ich werde einige Arbeiten referieren, trotzdem sie weder theoretisch noch experimentell den Sachverhalt erschöpfen.

Alexander untersuchte je 50 Fälle von Tuberkulose, Lues und Tumor und fand in Prozenten folgende Zahlen:

Verf. schließt, daß die Tumorkranken häufiger die Gruppe B und AB aufweisen als der Durchschnitt der Bevölkerung.

Tabelle 40.

Gruppen	Normal	Tuberkulose	Lues	Tumoren
O	46	50	48	28
A	38	34	36	28
B	12	12	12	32
AB	4	4	4	12

Größere Versuchsreihen verdanken wir Buchanan und Higley, die gleichzeitig auch die Nationalität berücksichtigten. Verff. untersuchten über 2800 Patienten, die insgesamt folgende Tabelle ergeben:

Die Zahlen entsprechen ungefähr dem Durchschnitt der gemischten Bevölkerung in Amerika, eine größere

Tabelle 41. 2446 Fälle verschiedener Krankheiten:

O	A	B	AB
46,85	40,45	9,09	3,31

Krankheitsresistenz irgendeiner Gruppe läßt sich hier nicht konstatieren. Die Gruppennzahlen im Zusammenhang mit der Nationalität sind ziemlich groß und müssen im Original nachgelesen werden. Ich greife einige Krankheitsbilder heraus, die besonders zahlreich repräsentiert sind:

Tabelle 42.

	O	A	B	AB	Zusammen
Carcinom . . . . .	47,94	40,75	7,53	3,76	292
Perniziöse Anämie . . . . .	41,35	44,20	10,06	4,37	457
Sekundäre Anämie . . . . .	42,26	42,26	10,72	4,63	194
Gallenblasenkrankheiten . . . . .	53,91	35,39	7,38	3,40	176
Chronische Geschwüre . . . . .	59,30	31,97	4,65	4,07	172
Gelbsucht . . . . .	36,99	47,97	11,56	4,04	173

Verff. selbst schließen einen Zusammenhang mit der Gruppe aus, da der Vergleich zwischen der Gruppenhäufigkeit der Nationalität, zu denen die Kranken

gehörten, ungefähr der Gruppenformel der Kranken entsprach. Man sieht immerhin auffallend hohe Zahlen für die *O*-Gruppe bei chronischen Geschwüren, bei Gallenblasenkrankheiten, und es können hier noch nichtnäher bekannte Stoffwechselanomalien und dergleichen in Betracht kommen.

Johannsen fand in Dänemark für Krebs folgende Zahlen:

Tabelle 43.

	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Zusammen
Tumoren . . . . .	38	49	8	5	263
Normale Bevölkerung . . . . .	43	42	12	3	512

Es scheint somit, daß in Dänemark die Gruppe *A* anfälliger und die Gruppe *B* im Gegenteil weniger empfindlich ist (im Gegensatz zu Alexander). Die Abweichungen wiederholen sich bei bestimmten Tumoren. So z. B. auf 107 Frauen mit Uteruscarcinom wurde gefunden  $O = 35\%$ ;  $A = 54$ ;  $B = 7$ ;  $AB = 4$ . Die aufgestellten Zahlen gelten für Eingeweidekrebs und Sarkom, nicht für Haut-epitheliome. Im Greisenalter soll eine Verschiebung der Gruppenformel stattfinden, indem die Prozentzahlen für *O* und *B* steigen. Dossena und Lancara geben für Italien an (gyn. Material):

Tabelle 44.

	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Zusammen
Benigne Tumoren . . . . .	41,3	43,6	12,6	2,29	87
Maligne Tumoren . . . . .	47,2	39,7	10,5	2,6	76
Zusammen Tumoren . . . . .	44,1	41,7	11,6	2,4	163

Die Zahlen geben vielleicht eine Erhöhung bei der *O*-Gruppe<sup>1)</sup>.

Mironescu und Stefanay teilen eine kleine Statistik über die Gruppenverteilung bei Infektionskrankheiten mit:

Tabelle 45.

	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Zusammen
Masern . . . . .	17	35	8	4	64
Keuchhusten . . . . .	8	5		1	14
Scharlach . . . . .	6	14	13	5	36
Typhus . . . . .	5	17	8	6	36

Die Deutung solcher Protokolle unabhängig von der geringen Zahl der Fälle ist dadurch erschwert, daß wir nicht die Disposition, sondern die Krankheit selbst statistisch berücksichtigen, so daß der Einfluß äußerer Momente in unberechenbarer Weise hineinspielt. Ich habe daher mit meiner Frau und Dr. Brokman die Beziehungen zwischen den Gruppen und der Schickschen Reaktion untersucht. Unsere Untersuchungen ergaben keinen direkten Zusammenhang. Da die Zahlen relativ niedrig waren, hat auf meine Veranlassung Herr cand. med.

<sup>1)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen sind über die Gruppenhäufigkeit und Krebs folgende Arbeiten erschienen:

Krebs	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Zusammen
Hans Hirszfeld u. A. Hittmair (Berlin)	37,5	40,0	17,0	5,5	150
Schiff und Ziegler (normal) . . . . .	37,8	39,4	16,4	6,4	
Otto Hohe und Paul Moritsch (Wien)	35,2	35,2	11,4	18,0	
Normale Bevölkerung . . . . .	33,1	39,9	20,1	6,9	

Kaczyński die Schicksche und Dicksche Reaktion bei Soldaten angesetzt, wobei die Gruppen bei uns bestimmt wurden (unveröffentlichte Versuche):

Tabelle 46. Schicksche Reaktion und Gruppenverteilung.

Gruppen	Positiv	Negativ	Pseudoreaktion		Zusammen
			positiv	negativ	
<i>O</i>	13,8	49,2	10,6	26,3	376
<i>A</i>	17,3	48,4	9,2	24,8	466
<i>B</i>	13,2	54,2	10,6	21,9	234
<i>AB</i>	12,0	48,0	18,6	21,3	75

Summa 1151

Tabelle 47. Dicksche Reaktion und Gruppenverteilung.

Gruppen	Positiv	Negativ	Pseudoreaktion		Zusammen
			positiv	negativ	
<i>O</i>	18,6	61,9	5,8	13,6	381
<i>A</i>	25,2	56,6	2,2	15,9	480
<i>B</i>	24,8	50,8	8,1	16,2	246
<i>AB</i>	19,5	59,7	8,5	12,1	82

Summa 1189

Die Ergebnisse sprechen somit gegen einen direkten Zusammenhang zwischen der Disposition für Scharlach und Diphtherie und der Gruppenzugehörigkeit. Die Ursache dafür werde ich später analysieren.

Es sei noch bemerkt, daß Straszyński in Polen bei Prurigo höhere Zahlen fand, die für eine gewisse Unempfindlichkeit der Gruppe *A* sprechen könnten.

Tabelle 48.

	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Zusammen
Prurigo Hebrae . . . . .	48,7 % 19	10,2 % 4	38,4 % 15	2,5 % 1	39
Tbc. cutis . . . . .	28 % 7	52 % 13	20 % 5	0 % 0	25
Psoriasis . . . . .	28,1 % 9	43,7 % 14	18,7 % 6	9,3 % 3	32
Dermatitis . . . . .	34,2 % 39	39,5 % 45	16,6 % 19	9,7 % 11	114
Normale Bevölkerung Polens . .	32,6 %	37,8 %	20,5 %	9,1 %	12 000

Frl. Amsel und Frl. Halber haben in meinem Laboratorium die Zusammenhänge zwischen dem Ergebnis der Wassermannschen Reaktion und der Gruppenzugehörigkeit an über 2900 Fällen untersucht. Wir haben die Blutgruppen zunächst bei allen Patienten bestimmt, die mitluetischer Anamnese zur Wassermann-Reaktion geschickt wurden. Das Ergebnis illustriert folgende Tabelle:

Tabelle 49.

Gruppe	Lues		Gesunde Bevölkerung	
	absolut	%	absolut	%
<i>O</i>	552	31,2	4002	32,6
<i>A</i>	668	38,4	4651	37,8
<i>B</i>	371	21,3	2526	20,5
<i>AB</i>	145	8,3	1116	9,1
Summe	1736		12 295	

Die Versuche ergeben, daß keine größere Empfindlichkeit irgendeiner Gruppe für Luesinfektion besteht, da die Gruppenverteilung derluetischen Individuen dem Durchschnitt der Bevölkerung entspricht. Sehr interessante Resultate wurden dagegen gewonnen, als man das Material nach dem Ergebnis der Wassermannschen Reaktion und der Anamnese geordnet hatte.

Tabelle 50. Das Ergebnis der Wassermannschen Reaktion bei Individuen verschiedener Blutgruppen.

Gruppen	Unbehandelte Lues				Behandelte Lues				Zweifelhafte Fälle			
	positiv		negativ		positiv		negativ		positiv		negativ	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
<i>O</i>	55	94	2	3,6	135	30	312	70	48	10	430	90,0
<i>A</i>	51	98	1	2,0	258	47	286	52	72	13	451	86,3
<i>B</i>	25				155	49	159	50	32	13	212	86,9
<i>AB</i>	2		1		62	51	58	48	23	19	98	81,0

Die Tabelle zeigt, daß die unbehandelten Fälle immer oder fast immer nach Wassermann positiv reagieren. Erst die behandelten Fälle weisen Unterschiede bei den Vertretern einzelner Gruppen auf. Bezeichnet man die Zahl der positiven im Verhältnis zu der Gesamtzahl der behandelten Fälle bei der Gruppe *O* mit 1, so erhalten wir folgendes:

$$O : A : B : AB = 1 : 1,5 : 1,6 : 1,7.$$

Schütz und Wöhlisch haben früher in Kiel keine Unterschiede in dem Ergebnis der Wassermannschen Reaktion bei Individuen verschiedener Gruppen nachweisen können. Straszyński hat auf meine Veranlassung an der hiesigen dermatologischen Klinik behandelte Luesfälle, bei denen die Zeit der Ansteckung, der klinische Befund und die Stärke der Wassermannschen Reaktion genau bekannt waren, auf Gruppenzugehörigkeit untersucht. Die Befunde von Fr. Amsel und Fr. Halber wurden an 618 genau untersuchten Fällen bestätigt. Bezeichnet man das Verhältnis der positiven zu den negativen Fällen bei der Gruppe *O* als 1, so erhielt Straszyński:

$$O : A : B : AB = 1 : 1,36 : 1,48 : 1,72.$$

Besonders illustrativ waren die Verhältnisse, als Straszyński die Grenzfälle aussuchte, wo die Wassermannsche Reaktion nach 1—2 Kuren verschwand bzw. wo sie trotz der Behandlung persistierte. An diesem 325 Personen umfassenden Material war, falls man wiederum das Verhältnis der positiven zu den negativen Fällen innerhalb der Gruppe *O* als 1 bezeichnet:

$$O : A : B : AB = 1 : 1,63 : 2 : 2,4.$$

Diese Befunde, die bereits an größerem Material gewonnen wurden, sind so beträchtlich, daß sie nicht auf einem Zufall beruhen können. Merkwürdigerweise liegt seit der Publikation unserer Arbeit nur eine Mitteilung von Wiechmann und Paul aus Köln vor, die unsere Angaben bestätigten, wie folgende Tabelle zeigt:

Tabelle 51. In %

	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Zusammen
Positive Sera. . . . .	25,4	57,6	12	4,0	500
Durchschnitt der Bevölkerung . .	42,0	44,5	11	2,5	1100



Auch diese Tabelle ergibt, daß bei den Individuen der Gruppe *O* die Wassermannsche Reaktion seltener positiv ist.

Die größere Häufigkeit der positiven Wassermannschen Reaktion bei der Gruppe *AB* wurde von Gundel bestätigt, zwischen den Gruppen *O*, *A* oder *B* findet Verf. dagegen keine Unterschiede. Es ist bemerkenswert, daß das Material aus der Nervenklīnik einen größeren Prozentsatz *B*-Individuen aufweist als der Durchschnitt der Bevölkerung Schleswig-Holsteins:

Tabelle 52. (Nach Gundel.)

	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Zusammen
Medizinische Klinik . .	47,5	36,8	10,3	4,9	164
Frauenklīnik . . . . .	37,8	44,6	11,9	5,5	235
Nervenklīnik . . . . .	28,3	39,3	25,1	7,2	402

Der Prozentsatz positiver Wassermann-Fälle, berechnet auf die Gesamtzahl untersuchter Individuum der betreffenden Gruppe, ergibt:

Tabelle 53.

	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	Positiv	Zusammen
Schleswig-Holstein . .	18,2	18,7	18,5	24,7	595	3156
Land . . . . .	23,8	23,8	20,8	41,9	182	743
Mittlere Städte . . . .	21,5	24,7	13,8	41,7	136	582
Nervenklīnik . . . . .	8,2	10,8	16,9	8,7	30	268

Weitere Untersuchungen wären hier dringend erwünscht. Es ist nämlich aus theoretischen Gründen denkbar, daß solche Korrelationen bei verschiedenen Populationen verschieden sind. Falls sich unsere Befunde bei anderen Populationen bestätigen, so würde die Deutung der Wassermannschen Reaktion während der Behandlung Rücksicht auf die Gruppenzugehörigkeit der Kranken nehmen müssen. Es wäre auch möglich, daß die verschiedene Häufigkeit der positiven Reaktionen bei metaluetischen Prozessen durch solche konstitutionelle mit Gruppen korrelierte Momente erklärbar wäre.

In Rußland wurden größere Untersuchungen über die Gruppenhäufigkeit bei Tuberkulose und Malaria angesetzt. Ich entnehme einem Referat aus der Dtsch. med. Wochenschr., daß Lachowiecky verschiedenen Verlauf bei Malaria beobachtete; auch Kolcow berichtete in seinem Referate über die rassenhygienische Bewegung in Rußland in diesem Sinne. Paucenkowa und Ahte geben an, daß Differenzen im Verlauf der Tuberkulose vorhanden sind, indem die Gruppen *B* und *AB* mehr fibröse Formen aufweisen. Nach Kolcow haben Individuen der Gruppe *O* seltener Malariarezidive und weniger Tuberkulose als der Durchschnitt der Bevölkerung, was eine hohe soziale Bedeutung haben könnte. Dossena und Lanzera konnten allerdings nur an 30 Tuberkulösen diese Befunde nicht bestätigen. Ich habe mit Fr. Halber 300 Tuberkulöse auf Gruppen untersucht, die Zahlen entsprachen bei uns dem Durchschnitt der Bevölkerung (unveröffentlichte Versuche).

Markley fand, daß die Leukocyten der Gruppe *A* stärker phagocytieren als diejenigen der Individuen *O*. Burgdorf untersuchte auf Agglutinine für Dysenteriebakterien und fand keine Unterschiede.

Wir sehen, daß die Zusammenhänge zwischen Gruppenzugehörigkeit und Krankheitsdisposition noch weit mehr vertieft werden müssen. Das Material

der Autoren ist fast überall zu klein und statistisch noch nicht genügend analysiert. Die isoagglutinablen Substanzen sind nur eins der vielen konstitutionellen Merkmale, wie Schädelform, Augenfarbe und dergleichen. Einen direkten Zusammenhang könnte man nur dann postulieren, wenn die Anwesenheit der Eigenschaft *A* oder *B* selbst krankheitsbedingend wäre. Dies ist aber nicht der Fall; eine Korrelation zwischen Krankheitsdisposition bzw. Immunität und einem anthropologischen (oder serologischen) Merkmal kann entweder auf sekundären Selektionsvorgängen oder auf gleichen bzw. benachbarten Erbfaktoren beruhen. Der einfache Vergleich zwischen der Gruppenzugehörigkeit und Krankheitsanfälligkeit kann uns keine tieferen Einblicke gewähren als etwa eine karyographische Aufnahme zweier anthropologischer Merkmale und Berechnung des Korrelationsindex. Es schien mir daher notwendig, die Analyse der Krankheitsdisposition und Gruppenzugehörigkeit unseren vererbungstheoretischen Vorstellungen mehr anzupassen, als dies bei der Betrachtung der einfachen Korrelationen möglich ist. Damit betrete ich ein neues Kapitel, welches mit teilweise anderen Voraussetzungen arbeitet. Diese Richtung wird sich noch nicht auf die Literatur und Experimente in dem Maße stützen können wie die anderen von mir besprochenen Probleme. Das bis jetzt mit Hilfe vererbungstheoretischer Überlegungen in der Gruppenforschung Erreichte gibt mir aber die Berechtigung und den Mut, in das Dunkel der individuell verschiedenen Reaktionsfähigkeit mit einigen Betrachtungen und Experimenten hineinzuleuchten versuchen.

### 10. Über die theoretischen Grundlagen der Konstitutionsserologie.

Frühere Versuche, die Konstitutionslehre zu der Immunitätsforschung in Beziehung zu bringen, bezogen sich in erster Linie auf die Eruiierung bestimmter Zusammenhänge zwischen Konstitutionstypen und serologischer Reaktionsfähigkeit. Stiller z. B. glaubt, daß der asthenische Typus durch eine Minderwertigkeit in bezug auf die Antikörperproduktion ausgezeichnet ist, Barath behauptet dies bei der Entstehung der Typhusagglutinine. Stern gibt an, daß asthenische Tabetiker häufiger eine negative Wassermannsche Reaktion aufweisen. Nach Barath tritt bei Asthenikern keine Lymphocytose nach der Typhusimmunisierung auf, wogegen teilt Bornhardt mit, daß Astheniker nach Injektion der Nucleinsäure eine stärkere Leukocytose zeigen. Nach Stuber produzieren nervöse Individuen mit labilen Vasomotoren besonders leicht Antikörper und dergleichen.

Diese Befunde erschöpfen keineswegs die Aufgaben und Bedeutung der Konstitutionsserologie. Bei Asthenikern haben wir mit einer Minderwertigkeit des Mesenchyms zu tun, welches die Hauptrolle bei Entzündungsvorgängen und Antikörperproduktion hat. Es ist wahrscheinlich, daß die immunologischen Fähigkeiten bei Asthenikern ebenfalls schwächer sind. Die Probleme der Konstitutionsserologie möchte ich keineswegs auf die Zusammenhänge mit einer solchen allgemeinen und nichtdifferenzierten Reaktionsfähigkeit mancher Organe oder Organkomplexe beschränkt wissen.

Wir haben gesehen, daß die isoagglutinablen Substanzen sich nach dem Mendelschen Gesetz vererben. Da die Isoantikörper an den Mangel der isoagglutinablen Substanzen gebunden sind, so vererben sie sich jedenfalls. Wir finden in der Literatur eine wichtige Angabe über die Vererbung des Komplementes. Man trifft manchmal Meerschweinchen ohne Komplement. F. A. Rich und Downing sowie Hyde haben die komplementlosen Tiere mit den kom-

plementhaltigen gekreuzt und bei über 2000 Individuen gefunden, daß das Komplement sich nach dem Mendelschen Gesetz vererbt, wobei seine Anwesenheit dominant ist. Ich habe mit Frl. Seydel wiederholt gesehen, daß komplementhaltige Kaninchen einzelne komplementlose Junge hatten, die ständig ohne Komplement geblieben sind, was ebenfalls für die Recessivität spricht.

Van der Scheer und Cooke, zuletzt Lewin, Adkinson zeigten, daß die Idiosynkrasie wahrscheinlich vererbbar ist, indem bei den Idiosynkratikern in über 50% belastete Aszendenz festgestellt wurde. Wir sehen somit, daß die isoagglutinablen Substanzen, das Komplement und höchstwahrscheinlich die Idiosynkrasie konstitutionell bedingt sind. Es ist doch nicht wahrscheinlich, daß nur diese drei Funktionen bzw. Substanzen des normalen Serums vererbbar sind. Es fragt sich vor allem, ob wir noch andere serologische Differenzen innerhalb der Art kennen. Nun wissen wir in der Tat, daß Menschen und Tiere durchaus differente immunologische Eigenschaften aufweisen können. Bei einer Epidemie erkrankt nur ein Teil einer Population. Es unterliegt keinem Zweifel, daß manche Formen dieser Unempfänglichkeit hereditär sind. Ich erinnere nur an die differente Empfänglichkeit mancher Hammelrassen für Antrax, mancher Mäuserassen für transplantable Tumoren. In den Versuchen von Flexner, Amoss und Webster war die Mortalität verschiedener Mäuserassen bei Infektion mit Typhusstämmen verschieden. Die Bedeutung des konstitutionellen Momentes tritt besonders schön in den Arbeiten von Webster hervor. Verf. beobachtete eine Kaninchenepidemie mit *Bacillus leprosepticus*, wobei manche Kaninchen schwere pneumonische Erscheinungen, andere nur katarrhalische Symptome aufwiesen, bei manchen waren dagegen die Bacillen überhaupt nicht nachweisbar. Es konnten nun durch Kreuzung immuner Individuen Kaninchenrassen herausgezüchtet werden, die eine normale, absolute Immunität zeigten. Der Mechanismus dieser Immunität ist unbekannt, dagegen bei drei Krankheiten der Menschen konnte er mit großer Wahrscheinlichkeit aufgedeckt werden.

Schick zeigte bekanntlich, daß manche Menschen auf die intracutane Injektion des Diphtherietoxins in geeigneter Dosis mit keinen Symptomen reagieren, während andere Menschen lokale, entzündliche oder nekrotische Reaktionen aufweisen. Brokman zeigte dies in hiesiger Kinderklinik und in meinem Laboratorium für das Dysenterietoxin Shiga-Kruse und schließlich Frau und Herr Dick für das Streptokokkentoxin. Die Beobachtungen bei Diphtherie und Scharlach sprechen entschieden dafür, daß wir hier einen Ausdruck der Immunität vor uns haben, da Menschen mit negativer Reaktion nicht erkranken. Die epidemiologische Bedeutung der negativen Brokmanschen Reaktion ist noch unbekannt. Es fragt sich, worauf in diesen Fällen die Unempfindlichkeit für die Toxine beruht. Bekannt sind die älteren Befunde der Immunologie, daß das Tetanustoxin, unempfänglichen Tieren injiziert, im Blute kreist, ohne an die Organe gebunden zu werden. Coca zeigte dasselbe für das Diphtherietoxin, welches z. B. an Rattengewebe in vitro nicht gebunden wird, wohl aber an Meerschweinchenzellen. Man könnte sagen, daß die Arten sich gegen Toxine durch eine Reaktionsunfähigkeit schützen, man könnte hier von einer areaktiven Immunität sprechen. (Manchmal findet man kompliziertere Schutzmechanismen, von welchen ich hier absehe.) Ist aber eine Tierart für das betreffende Toxin empfindlich, so treten, wie es scheint, andere Schutz-

mechanismen in Kraft. Von Groer, Schick und Kassowitz stellten nämlich fest, daß Menschen mit negativer Schickscher Reaktion ein normales Antitoxin im Blute aufweisen, welches den Schick-positiven Individuen fehlt. Dasselbe zeigte Zingher für die Dicksche Reaktion und Brokman und Przesmycki für die Brokmansche Reaktion. Wir haben hier somit, wie es scheint, mit einem allgemeinen Prinzip der physiologischen (normalen) Immunität gegen toxinbildende Bakterien zu tun, indem innerhalb der empfänglichen Spezies Individuen entstehen, die das Toxin neutralisieren können. Gegenüber der areaktiven Immunität der Art müssen wir die hyperreaktive Immunität des Individuums hervorheben. Es entsteht nun die wichtige Frage, wie eine solche individuumspezifische, hyperreaktive Immunität ausgebildet wird. Zingher stellte sich 1917 die Frage vor, ob die Schick positivität sich nach dem Mendelschen Gesetz vererbt, doch später dachte er mehr an exogene Momente und glaubte, daß wiederholte Infektionen manche Menschen immunisieren und sie schließlich schicknegativ machen. Von Groer, Schick und Kassowitz haben dagegen mit bewundernswerter Intuition den Einfluß konstitutioneller Momente unterstrichen, später auch Weil und Rist, Brokman und Barański. Rein epidemiologische Beobachtungen konnten uns allerdings nicht weiter bringen, da das Prevalieren der Schick-positivität oder -negativität innerhalb der Familien auch auf exogene Momente zurückgeführt werden könnte. Ich habe daher mit meiner Frau und Dr. Brokman einen anderen Weg beschritten, indem ich bei Familien die Gruppenzugehörigkeit und Schickpositivität gleichzeitig bestimmte. Die Versuche ergaben zunächst, wovon im vorigen Kapitel bereits die Rede war, daß schickpositive und schicknegative Individuen innerhalb aller Gruppen vorkommen können.

Von den biochemischen Urrassen *O*, *A* und *B* hat keine die konstitutionelle Disposition oder Unempfindlichkeit als ein ihr innewohnendes, charakteristisches Erbgut mitgebracht. Unsere Beobachtungen zeigten, daß empfindliche Eltern fast immer empfindliche Kinder haben, unempfindliche Eltern haben meistens unempfindliche Kinder, es können aber auch empfindliche (namentlich jüngere) vorkommen. Falls nun die Eltern verschiedenen Gruppen angehörten und gleichzeitig verschiedene Schickreaktion aufwiesen, so waren Kinder mit der Gruppe des empfindlichen Elters immer empfindlich, die mit der Gruppe des unempfindlichen Elters meistens unempfindlich, es waren aber auch empfindliche (namentlich jüngere). Diese Abhängigkeit der Vererbung von der Gruppe trat sowohl bei den dominanten Eigenschaften *A* und *B*, wie bei der recessiven *O* zum Vorschein. Eine jede Bluteigenschaft kann also sowohl die Trägerin der Immunität, wie der Disposition sein, je nachdem, ob sie von empfindlichen oder immunen Eltern stammt. Ich gebe einige Stammbäume (Abb. 8).

Wie ist nun diese Tatsache zu erklären, daß wir bei der Untersuchung einer Population keinen direkten Zusammenhang zwischen der Gruppe und Schick-positivität finden und trotzdem bei der Vererbung alle Gruppen mit der gleichen immunologischen Eigenschaft korreliert sein können? Wollen wir uns mit einigen Ergebnissen der experimentellen Vererbungslehre befassen, wie sie namentlich

aus den bahnbrechenden Untersuchungen von Morgan hervorgehen. Wollen wir z. B. zwei Faktoren  $YW$  bei *Drosophila* ins Auge fassen<sup>1)</sup>. Eine Rasse, welche diese beiden Faktoren enthält, sieht aus, wie eine gewöhnliche wilde, dunkelgefärbte *Drosophila*. Eine Rasse mit übrigens der gleichen Formel, aber  $yy$ ,

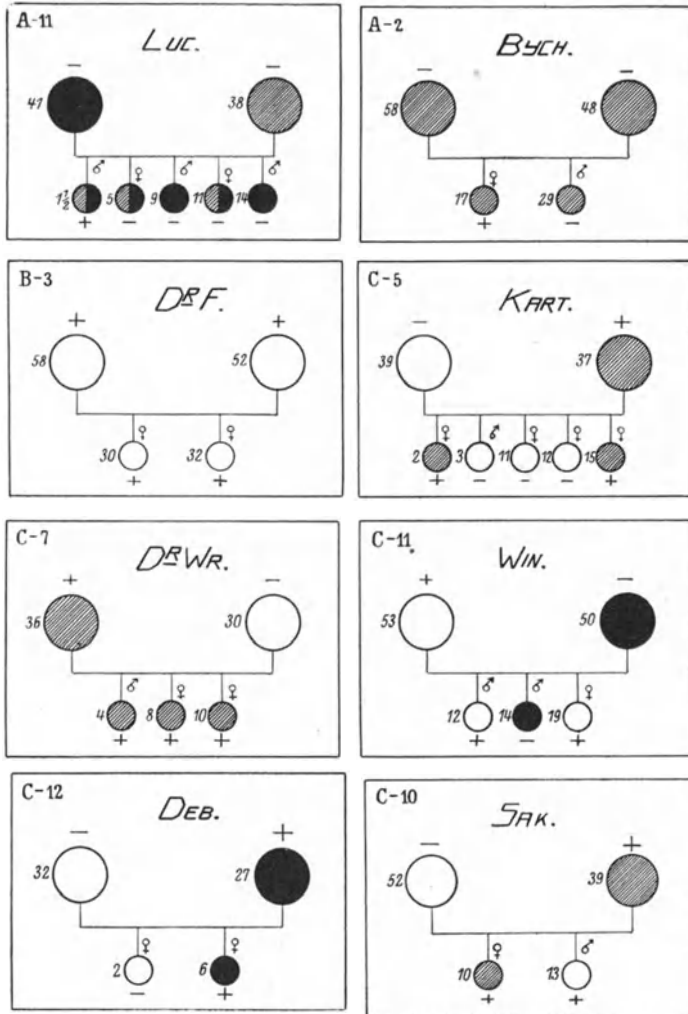


Abb. 9.

Schraffierte Kreise = A, schwarze Kreise = B, weiße Kreise = O, halbschraffiert, halb-schwarz = AB, links = Vater, rechts = Mutter, die Zahlen = Alter, + = Schick positiv, - = Schick negativ.

(Nach H. und L. Hirszfeld und H. Brokman.)

hat eine gelbe Körperfarbe, und eine Rasse mit  $ww$  hat weiße Augen. Kreuzt man nun eine Sippe von der Formel  $YYWW$ , d. h. eine dunkelgefärbte *Drosophila* mit einer Sippe von der Formel  $yyww$ , d. h. einem gelben Tier und weißen Augen, so bekommt man einen Bastard  $YyWw$ , der einen dunkeln Körper und dunkle Augenfarbe hat. Nach dem Mendelschen Gesetz sollte dieser Bastard

<sup>1)</sup> Z. B. Bauer: Menschliche Vererbungslehre. Lehmanns Verlag 1923.

viererlei Geschlechtszellen  $YW$ ,  $Yw$ ,  $yW$ ,  $yw$  in gleicher Häufigkeit ausbilden und es sollten in  $F_2$  die viererlei Tiere: dunkel mit dunklen Augen, dunkel mit weißen Augen, gelb mit dunklen Augen und gelb mit weißen Augen in der Häufigkeit  $9 : 3 : 3 : 1$  auftreten, oder, wenn man solche Bastarden mit der recessiven Sippe „gelb“ mit „weißen Augen“, also  $YyWw \times yyww$  rückkreuzt, so sollte man erwarten, daß die viererlei Tiere in der Häufigkeit  $1 : 1 : 1 : 1$  auftreten. Dies ist aber nicht der Fall. Man bekommt nämlich in der gewöhnlichen  $F_2$ -Generation nicht das Verhältnis  $9 : 3 : 3 : 1$ , sondern dunkle, dunkeläugige und gelbe, weißäugige Tiere sind verhältnismäßig viel zu viel vorhanden und dunkle weißäugige und gelbe dunkeläugige viel zu wenige. Das alles kommt daher, daß der Bastard  $YyWw$  seine viererlei Geschlechtszellen nicht in gleicher Weise ausbildet, sondern in ungleicher, und zwar werden in diesem Falle die Geschlechtszellen ungefähr in folgender Häufigkeit gefunden:

$$99 YW : 1 Yw : 1 yW : 99 yw.$$

Man kann einen Bastard von der gleichen Formel  $YyWw$  auch noch auf einem zweiten Weg herstellen, nämlich durch die Kreuzung  $Yw : yW$ , dieser Bastard bildet dann seine Geschlechtszellen im Verhältnis:

$$1 YW : 99 Yw : 99 yW : 1 yw$$

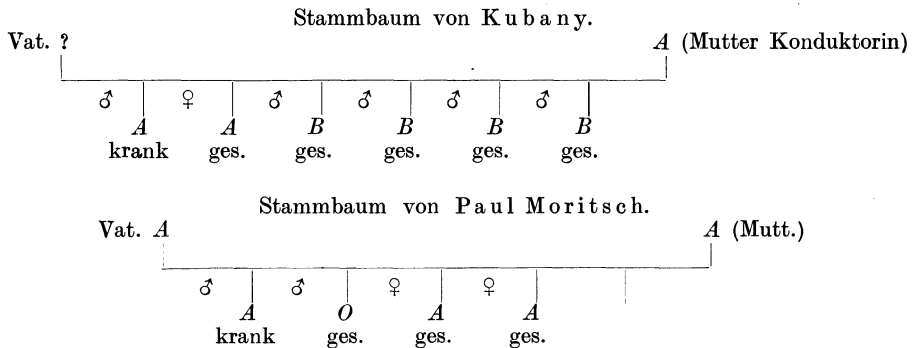
und zeigt in  $F_2$  und bei der Rückkreuzung die entsprechenden Häufigkeiten der viererlei Tiere. Man kann also sagen, daß zwei Faktoren eine ausgesprochene Neigung haben, so beisammen zu bleiben, wie sie schon in den  $P_2$ -Tieren beisammen waren, daß sie gewissermaßen zusammengekoppelt sind. Diese Zusammenkoppelung der Anlagen beruht nun bekanntlich nach Morgan darauf, daß zwei Erbfaktoren, die in einem Chromosom in der Nähe liegen, eine Tendenz haben, beisammen zu bleiben. Wir sehen somit, daß aus der Tatsache der gekoppelten Vererbung wir nach Morgan Rückschlüsse auf die gegenseitige Lage der Erbfaktoren ziehen können. Die Betrachtungen zeigen uns gleichzeitig, daß in einer Sippe  $Y$ , also dunkle Augen mit  $W$ , also dunkle Körperfarbe korreliert sind, während dieselbe dunkle Augenfarbe in einer anderen Sippe, von einer differenten Genzusammensetzung, mit  $w$ , also weißer Körperfarbe, gemeinsam vorkommt. Wir dürfen es daher nicht als einen Widerspruch betrachten, wenn eine bestimmte genotypisch bedingte immunologische Eigenschaft einmal mit der Gruppe  $A$  bzw.  $B$ , ein anderes mit der Gruppe  $O$  gemeinsam vererbt wird. Nehmen wir an, es existiert ein Gen für die recessive Eigenschaft  $O$  und in der Nähe ein Erbfaktor „ $D$ “ für die Fähigkeit bzw. Unfähigkeit, normale Diphtherieantitoxine zu produzieren. Denkt man sich z. B. die Eigenschaft  $A$  als durch Mutation von  $O$  entstanden, also an derselben Stelle des Chromosoms liegend, so erhalten wir dieselbe Diphtherieimmunität (Faktor  $D$ ), einmal korreliert mit der Eigenschaft  $O$ , ein anderes Mal mit  $A$ . Umgekehrt wären auch Mutationen des „ $D$ “-Faktors denkbar, welches den Gruppen verschiedene immunologische Eigenschaften sekundär aufzwingen<sup>1)</sup>. Diese Überlegungen zeigen uns somit, daß dort, wo die Berechnung

<sup>1)</sup> Levine wirft mir vor, wir hätten den Zusammenhang nicht nach Morgan zu erklären versucht, und auch die Tatsache, daß Schick-Positivität einmal mit  $O$ , einmal mit  $A$  bzw.  $B$  korreliert ist, verlange besondere Erklärungen. Ich verweise auf meine Arbeiten, wo diese Fragen hinlänglich diskutiert wurden.

des Korrelationsindex in einer gemischten Population uns eventl. keine Zusammenhänge ergibt, wir durch solche genetischen Beobachtungen die konstitutionelle Bedingtheit feststellen können. Man darf allerdings nicht vergessen, daß der Grad der Koppelung von der Entfernung der Gene abhängig ist; auf die Entfernung schließt Morgan aus der Anzahl der Individuen, die zwei gegebenen Eigenschaften bei der Vererbung gemeinsam aufweisen. Trotzdem somit wir keinen Fall gesehen haben, in welchem die Gruppe und Schickreaktion sich unabhängig vererbte, müssen wir mit der Möglichkeit rechnen, daß bei einer größeren Anzahl von Untersuchungen sich solche Beispiele finden werden.

Man muß betonen, daß nicht alle immunologischen Eigenschaften eine solche Korrelation mit den Blutgruppen zeigen. Meine Frau hat in 2 Fällen von Idiosynkrasie gegen Ipekakwana und Eiereiweiß keine Korrelation mit der Blutgruppe gefunden (Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 46, Bemerkung). Die ausführlicheren Ergebnisse von Lewin bestätigen diese negativen Befunde. Unsere Versuche über die Vererbung der Dickschen Reaktion sind noch nicht abgeschlossen. Untersuchungen über die Korrelierung anderer Merkmale liegen noch nicht in ausreichendem Maße vor. Breitner erwähnt in seiner Monographie, daß sich an dem Tumormaterial der Wiener Chirurgischen Klinik eine solche Korrelation zu ergeben scheint. Kubany berichtete über eine Familie, wo die Frau A aus einer hämophilen Familie einen hämophilen Sohn A hatte, während zwei Söhne B gesund waren.

Es sind bis jetzt zwei Stammbäume (davon einer unvollständig) veröffentlicht.



Falls sich die Beobachtungen bestätigen, wäre der Hämophiliefaktor „gruppengebunden“. Da er nun andererseits geschlechtsgebunden ist, das „Gruppenchromosom“ von dem „Geschlechtschromosom“ verschieden ist, so müßte man für die Hämophilie zwar differente Anlagen annehmen, die beide für die Manifestation der Hämophilie nötig wären. Fürst berichtete über Korrelationen mit der Blutgruppe bei der Kropfvererbung, die allerdings nicht sehr überzeugend sind.

Diese durch Korrelation mit der Blutgruppe aufgedeckten Zusammenhänge könnten auch für andere Merkmale Bedeutung haben. Nicht die phänotypische Ähnlichkeit der Merkmale, sondern die Nähe der Erbfaktoren entscheidet nach Morgan über die gemeinsame Vererbung. Das Prinzip der Koppelung mit normalen, leicht feststellbaren individualspezifischen Anlagen bedeutet wahrscheinlich einen großen methodologischen Fortschritt, der die konstitutionelle

Analyse von der Aufstellung komplizierter Stammbäume und Sammlung großer Statistiken unabhängig machen kann. Falls sich eine pathologische Eigenschaft, z. B. Zuckerintoleranz in Korrelation mit einer sicher konstitutionellen, z. B. Blutgruppe vererbt, dürfte ihre konstitutionelle Bedingtheit sichergestellt sein<sup>1)</sup>.

Wir haben für die Erklärung mangelnder Korrelationen mancher immunologischen Eigenschaften mit den Blutgruppen die Möglichkeit unabhängiger Mutationen der in Frage kommenden Erbfaktoren ins Auge gefaßt. Wir müssen aber auch bedenken, daß die Epidemien zweifellos einen mächtigen Selektionsfaktor darstellen, die eine anthropologische und serologisch bereits differenzierte Bevölkerung treffen. Man sollte daher erwarten, daß die normalen Antikörper gegen Infektionserreger eine Folge und daher Ausdruck der epidemiologischen Leidensgeschichte der Menschheit sind, so daß verschiedene Gruppen sekundär durch Selektion verschiedene Antikörper aufweisen müssen. Die infektiösen Reize müssen in derselben Weise gewertet werden, wie alle anderen Reize der Umwelt; sie gehen sicherlich nicht spurlos an der Art vorüber, sondern modulieren auf uns unbekannt Weise die Erbmasse. Die normalen Antikörper möchte ich somit als biochemische Organe auffassen, deren phylogenetische Entstehung und ontogenetische Entwicklung denselben Gesetzen untersteht, wie die der anatomischen Merkmale.

Es fragt sich nur, ob die infektiösen Reize lediglich eine allgemeine immunologische, genetisch einheitliche Responsivität bedingen oder ob die einzelnen normalen Antikörper genotypisch bedingte Strukturen des Serums sind, die von verschiedenen Genen ausgehen und relativ unabhängige und vererbare Serumstrukturen bzw. Zellfunktionen darstellen. Wir haben mit Fr. Seydel diesbezügliche Untersuchungen bei Menschen und Tieren angesetzt und gefunden, daß es sich um unabhängige Eigenschaften handelt, da die Anwesenheit und der Titer verschiedener normaler Antikörper durchaus verschieden sind. Ich nehme daher an, daß den verschiedenen normalen Antikörpern bzw. ihrem spezifischen Mangel verschiedene Erbfaktoren entsprechen.

Durch die Annahme besonderer Erbfaktoren für die verschiedenen normalen Antikörper möchte ich keineswegs postulieren, daß sie ähnlich, wie die isoagglutinablen Substanzen, Erbeinheiten darstellen. Es wäre durchaus möglich, daß ein Erbfaktor mehrere normale Antikörper mitbedingt, bzw. daß mehrere Erbfaktoren für einen normalen Antikörper notwendig sind. Wir müssen auch mit der Möglichkeit rechnen, daß die Faktoren für mehrere normale Antikörper sich gemeinsam vererben. Wir haben für solche gemeinsam sich vererbenden Substanzen die Bezeichnung der Isogenotopen vorgeschlagen. Solche isogenotopischen Immunitätsreaktionen könnten manche Beobachtungen über gemeinsam auftretende Immunitätserscheinungen erklären (z. B. beobachtete Zingher, daß Poliomyelitis und Scharlachkranke einen höheren Prozentsatz Schick-positiver Individuen aufweisen und dergleichen).

<sup>1)</sup> Die volle Tragweite dieser Gesichtspunkte hat vor allem Schiff erkannt und in einer sehr interessanten Arbeit die Geschlechtsdifferenzen der Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten auf geschlechtsgebundene Krankheitsanlagen zurückgeführt. Das Geschlechts- und das Gruppenchromosom können somit zunächst zum Ausgangspunkt bei der Entwerfung einer Chromosomenkarte dienen.



Wir dürfen in den normalen Antikörpern den mächtigsten Immunitätsfaktor erblicken, der über den Selektionswert des Individuums, über die Lebensfähigkeit der Rasse im Kampfe mit Krankheitserregern entscheidet. Es fragt sich, ob wir die Immunkörperbildung mit diesen konstitutionell bedingten Anlagen in Zusammenhang bringen sollen. Mehrere Beobachtungen sprechen dafür. Die Erfahrungen der Serumfabriken, sehr sorgfältig durch Glanny zusammengestellt, zeigen, daß Pferde mit normalen Antikörpern besonders gute Immunsera liefern. Mit Fr. Dr. Hirszfeld und Dr. Brokman haben wir wiederholt gesehen, daß Kinder Schick-positiver Eltern sich besonders schwer immunisieren lassen und selbst nach durchgemachter Infektion Schick-positiv bleiben bzw. wiederholt an Diphtherie erkranken. Dölter beobachtete, daß Tiere mit normalen, gegen Menschen-A gerichteten Agglutininen besonders leicht die Immun-Anti-A produzieren. Alle diese Beobachtungen zeigen, daß die normalen Antikörper der Ausdruck einer besonders leichten spezifisch eingestellten Ansprechbarkeit des Organismus sind. Der Organismus ist keineswegs eine serologische Tabula rasa, auf welcher der Immunisierungsreiz wahllos alles niederschreiben kann. Wir könnten die Antikörperbildung als einen serologischen Reflex auffassen. Manche Reflexe sind vorgebildet, ohne daß eine individuelle Schulung notwendig ist, z. B. Saugreflex, Laufreflexe bei manchen Tieren und dergleichen. Damit steht in Analogie, daß manche normalen Antikörper auch ohne spezifische Reize im Serum auftreten. Manche Reflexe sind zwar vorgebildet, müssen aber erst durch individuelle Schulung verstärkt und zum Vorschein gebracht werden. Eine Ähnlichkeit erblicke ich in denjenigen Antikörpern, die normalerweise nicht existieren, aber durch einen adequate Reiz hervorgerufen werden können. Die Auslösung mancher Reflexe ist durch Hemmungsmechanismen unmöglich gemacht; die Unmöglichkeit bzw. Schwierigkeit, Autoantikörper zu produzieren, stellt dafür eine Analogie dar.

Damit ist der Zusammenhang der Immunkörperbildung zur Konstitutionslehre gegeben. Die normalen Antikörper stellen demnach die „spontan“ ausgeprägten Zellfunktionen dar, die Immunkörperbildung ist eine Entfaltung und Verstärkung der genotypisch bedingten Zellfähigkeiten. Die Responsivität des Organismus bewegt sich in vorgebildeten Bahnen.

Die Zurückführung der normalen und Immunkörperbildung auf ernährungsphysiologische Vorgänge im Sinne von Ehrlich ist sehr gezwungen. Aber auch der Begriff „normaler“ Antikörper ist irreführend, er setzt voraus, daß die normalen Menschen alle das „gleiche“ Serum haben müssen. Wir müssen aber annehmen, daß die sog. normalen Antikörper eine Folge von Auslese, Kreuzungen, vielleicht auch Immunisierungsvorgängen bei der Ascendenz sind. Normal ist, was dem Durchschnitt entspricht, oder den Ablauf physiologischer Vorgänge gewährleistet. Die Tatsache der konstitutionellen Bedingtheit der normalen Antikörper würde eine andere Benennung verlangen, denn die Frage, ob antikörperhaltige oder antikörperlose Individuen ein „normales“ Serum haben, läßt sich ebensowenig beantworten wie etwa, ob der Lang- oder Kurzköpfige „normal“ ist. Man sollte von präformierten Antikörpern und physiologischer Immunität sprechen und sie den Immun- oder Reaktionskörpern gegenüberstellen. Ich behalte den Ausdruck „normaler“ Antikörper, weil er eingebürgert ist, trotzdem er den neuen Inhalt eines konstitutionell vorhandenen genotypisch bedingten Merkmals nicht wiedergibt.

Es fragt sich, wie wir uns die Entstehung der normalen Antikörper denken können. Es ist klar, daß wir im Prinzip für alle normalen Antikörper eine

ähnliche Entstehungsursache suchen müssen, so daß die Tatsache der Schick-negativität unter ähnlichen Gesichtspunkten analysiert werden muß, wie das physiologische Vorhandensein der Isoantikörper nach Landsteiner. Bei den Antikörpern gegen Infektionserreger ist die teleologische Auffassung naheliegend. Wie sollen wir uns aber die Existenz normaler Isoantikörper erklären? Es wäre zwar denkbar, daß die normalen Isoantikörper irgendwelche Rolle bei gruppenfremder Schwangerschaft spielen, sei es, daß sie die toxischen Produkte fremder Frucht neutralisieren und dergleichen. Diese mütterliche Anstrengung könnte dann erblich fixiert sein. Wenn dem so wäre, so müßten Populationen, die nicht gruppenspezifisch differenziert sind, keine Isoantikörper enthalten. Die Indianer enthalten nun kein *B. Nigg Clare* gibt aber an, daß die Landsteinersche Regel auch bei Indianern Geltung hat (quantitative Untersuchungen wären hier dringend erwünscht). Wir besitzen auch normale Antikörper gegen die verschiedensten Antigene, mit welchen der Organismus nie in Berührung gekommen ist: Seeigelspermatozoen und dergleichen. Der Zweck dieser Antikörper ist ebensowenig ersichtlich wie derjenige verschiedener anatomischer Merkmale, die Serologie teilt hier die Unkenntnis mit anderen Wissenschaftszweigen.

Bei den Isoantikörpern ist das primäre die isoagglutinable Substanz, deren Fehlen die Anwesenheit der Isoantikörper bedingt. Bei schwangeren Frauen nehmen häufig ab oder verschwinden diejenigen Isoantikörper, die mit der Frucht reagieren können. Es wäre daher möglich, daß dieser Mechanismus auch bei anderen Antikörpern Geltung hat. Man müßte dann einen gewissen s. z. s. serologischen Imperialismus annehmen, in dem alle Antikörper entstehen müssen, die nicht durch zirkulationseigene Antigene zurückgedrängt werden. Falls man diese Anschauung auf andere normale Antikörper übertragen will, so müßte man schließen, daß manche Antigene in zirkulationseigenen Zellen vorhanden sind, deren Mangel die Existenz normaler Antikörper sekundär nach sich zieht. Die konstitutionell bedingte Schick-Positivität und die relative Unmöglichkeit, Diphtherieantitoxine zu produzieren, müßten dann auf der Existenz diphtherieähnlicher Rezeptoren im Organismus beruhen. Eine solche Vorstellung ist zwar prinzipiell nicht ganz unmöglich, wie wir auf Grund heterogenetischer Antigene wissen, wir konnten uns aber experimentell mit Frl. Halber bei Auftreten von Hämolytinen nach Injektion von Shigabacillen davon nicht überzeugen. Wir nehmen daher an, daß bestimmte Reaktionstypen, ähnlich wie manche Assoziationsbahnen, bei manchen Arten oder Individuen primär vorgebildet sind. Auf welche Weise solche individuellen Reaktionsarten entstanden sind, inwieweit sie im gegebenen Falle konstitutionell sind, läßt sich noch nicht mit Sicherheit beantworten. Es wäre möglich, daß solche serologischen Reflexe manchmal durch eine physiologische Immunisierung, d. h. durch normale Entwicklungsreize entstehen, andere wieder durch verbreitete Infektionen oder unspezifische Reize, andere wieder rein hereditär sind.

Wir können die antikörperbildenden Zellen etwa mit gespannten Bögen vergleichen, die jederzeit fähig sind, Pfeile (Antikörper) loszulassen. Die Ursache der Aufspannung und ihr Grad mag von äußeren Faktoren mit abhängig sein, die Leistungsfähigkeit des Bogens, die prinzipielle Fähigkeit der Erneuerung und der Spannkraft ist aber das vererbte Gut der Familie. Unter diesen

Voraussetzungen möchte ich einige Regeln formulieren, die meiner Ansicht nach die serologische Reaktionsfähigkeit des Organismus beherrschen.

### Regeln der Konstitutionserologie.

Regel 1. In dem Kapitel über die immunbiologischen Grundlagen der Isoantikörper wurde bereits auseinandergesetzt, daß zirkulationseigene Zellen keine Antigene sind. Ich verweise auf das Kapitel und möchte nur die Formulierung hier wiederholen, daß nämlich Antikörper weder vorhanden sein, noch entstehen können, die mit den in der Zirkulation vorhandenen, zirkulierenden oder festsitzenden Zellen unter physiologischen Bedingungen reagieren.

Diese Regel beherrscht das qualitative Auftreten der Antikörper. Nun haben Morgenroth und Bieling diskutiert, daß bei einer teilweisen Ähnlichkeit der körpereigenen und als Antigen benutzten Zellen die antigene Kraft von der Anzahl unähnlicher Rezeptoren abhängig ist. Diese Regel steht noch nicht fest, es wäre denkbar, daß durch die Ähnlichkeit nicht die Antikörperstärke an sich, sondern nur ihre Monovalenz bedingt ist. Immerhin sei sie als eine mögliche Regel formuliert, daß die Reaktionsfähigkeit des Organismus ausgedrückt im Titer des Immuserums *ceteris paribus* von der Anzahl unähnlicher Rezeptoren zwischen dem Antigen und zirkulations-eigenen Zellen abhängig ist.

Die serologischen Eigenschaften der immunisierten Tiere sind demnach für die Entstehung und die Spezifität der Antikörper von derselben Bedeutung, wie die Eigenschaften des injizierten Antigens selbst.

Regel 2. Es ist eine bekannte Tatsache, daß Neugeborene keine eigenen Antikörper besitzen. Die Antitoxine, mit welchen das Kind geboren ist, stammen passiv von der Mutter her, ähnlich wie die Isoantikörper, Hämolysine und dergleichen. Während der Kindheit und der Jugend steigt der Titer an. Dieses Auftreten der normalen Antikörper können wir unmöglich lediglich auf den Einfluß der Infektionserreger zurückführen, da Antikörper auch für nicht infektiöse Antigene im Serum auftreten. Wir haben dies auf allgemeine Wachstumsvorgänge zurückgeführt und in Analogie zur Morphogenese den Ausdruck Serogenese geprägt. Die Gesetze der Serogenese scheinen nun durchaus denen der Morphogenese zu entsprechen. Bei der Morphogenese unterscheidet Roux vier Perioden der Entwicklung. In der ersten bilden sich die Organe unabhängig von den funktionellen Reizen, nur durch den angeborenen inneren Wachstumstrieb, unabhängig von der dargereichten Ernährung. In der zweiten Periode hängt das Wachstum von der Ernährung ab, aber auch funktionelle Reize wirken wachstumfördernd. In der dritten Periode sind die spontanen Wachstumsvorgänge zum Stillstand gekommen und erst der funktionelle Reiz bringt neue Wachstumskräfte in die ruhende Zelle hinein. Wir können ähnliche Perioden auch bei der Serogenese unterscheiden. In der Jugend wickeln sich die serologischen Differenzierungsvorgänge, die Entstehung der Antikörper durch den eigenen Gestaltungstrieb ab. Im erwachsenen Organismus ist der funktionelle Reiz durch die Immunisierung notwendig. Im Sinne unserer Auffassung, daß die Antikörper als biochemische Organe zu betrachten sind, sehen wir, daß

die Reifungsgeschwindigkeit dieser Organe bei verschiedenen Menschen und Tieren verschieden ist. Die Isoantikörperbildung ist im zweiten Lebensjahre bereits abgeschlossen<sup>1)</sup>, die Diphtherie- oder Streptokokkenantitoxine entstehen in der Kindheit bzw. in der Jugend, wobei das Moment, in welchem Schick-positive Reaktion sich in Schick-negative verwandelt, bei verschiedenen Menschen verschieden ist. Alle Beobachtungen sprechen dafür, daß die Reifungsgeschwindigkeit verschiedener Organe, das Auftreten der Zähne, das Grauwerden der Haare konstitutionell bedingt ist, und es ist höchst wahrscheinlich, daß der zeitliche Ablauf der Serogenese denselben Gesetzen untersteht.

Es mag sein, daß die immunisatorische Beeinflussung oder unspezifische Reize die Geschwindigkeit der Serogenese bis zu einem gewissen Grade beeinflussen können. Auch die Wachstumsgeschwindigkeit der Pflanzen können wir durch Temperatur erhöhen, ohne daß wir an den ehernen hereditären Rhythmus des Lebens zweifeln. Es scheint aber, daß die Möglichkeit, das Auftreten von Antikörpern zu beschleunigen, beschränkt ist, da jüngere Kinder schwerer ihre Schick-Positivität verlieren als Erwachsene, und da der Immunisierungseffekt um so schwächer ist und wahrscheinlich auch kürzer anhält, je stärker die Empfindlichkeit war (Zingher, Sparrow). Besonders interessant sind die Beobachtungen von Bailey. Verf. beobachtete das Auftreten von normalen Antikörpern bei Hühnern und brachte ihr Auftreten ebenfalls mit normalen Wachstumsvorgängen in Zusammenhang. Die normalen Antikörper sind zunächst weniger spezifisch. (Ich erblicke hier eine Analogie zu der von mir vertretenen Auffassung der serologischen Reflexe, da bekanntlich auch die Assoziationsbahnen zunächst noch nicht abgeschlossen sind und die Spezifität der Reflexe sich erst später ausbildet.) Nun stellte Bailey die wichtige Tatsache fest, daß, solange normale Antikörper nicht vorhanden sind, das Hühnchen unfähig ist, die betreffenden Immunantikörper auch nach der Immunisierung zu produzieren. Bekannt ist die Schwierigkeit, ganz junge Meerschweinchen zu anaphylaktisieren. Wir sehen hier ein schönes Beispiel, daß, solange die betreffende Reaktionsbahn nicht ausgebildet ist, der antigene Reiz ohne serologisch erkennbare Wirkung bleibt. Ich möchte nun den Zeitpunkt, in welchem normale Antikörper als Zeichen einer abgeschlossenen Entwicklungsperiode in gegebener Stärke im Serum auftreten, z. B. Schick-Positivität in -Negativität umschlägt, die Manifestationszeit der betr. Antikörper oder den immunologischen Wendepunkt<sup>2)</sup> nennen. Es scheint nun, daß wir diesen Wendepunkt nicht wesentlich verschieben können, und daß die Antikörper bei zu jungen Individuen nach dem Ablauf des antigenen Reizes schließlich auf das physiologische Niveau fallen bzw. ganz verschwinden. Wenn also eine Immunisierung eine mehrjährige oder lebenslängliche Immunität hinterläßt, so glaube ich, daß die Kinder nicht lange von ihrem immunologischen Wendepunkt standen. Die Tatsache, daß manche Immunisierungseffekte früher abklingen (Sterwood und Baumgarten), erkläre ich durch die Entfernung von diesem Umschlagspunkt. Ich möchte also die Regel so

<sup>1)</sup> Schiff und Mendlowicz fanden, das im höheren Alter der Titer der Isoantikörper abnimmt, und fassen dies mit Recht als serologische Involution auf.

<sup>2)</sup> Die erste Bezeichnung entspricht der Ausdrucksweise der Genetiker, ich bevorzuge aber die zweite, da sie den Gedanken ausdrückt, daß die Beziehungen des Individuums zur infektiösen Umwelt sich verändern.

formulieren, daß bei gegebener konstitutioneller Fähigkeit der Antikörperproduktion, ihre Intensität und Dauer von der Entfernung von immunologischem Wendepunkt abhängig ist.

Warum die Reifungsvorgänge für verschiedene Antikörper verschieden sind und nicht in demselben Tempo ablaufen, wird teilweise auf äußere Reize zurückzuführen sein, teilweise entzieht sich unserer Kenntnis<sup>1)</sup>.

Regel 3. Innerhalb der Spezies haben sich die gruppenspezifischen Bestandteile differenziert, die, wie es scheint, lipoider Natur sind. Ihr Nachweis durch die Isoantikörper wird bei Menschen durch die Landsteiner'sche Regel umschrieben. Diese besagt, daß keine Isoagglutinine gegen die eigenen, dagegen immer gegen die gruppenfremden unähnlichen Bestandteile des Blutes vorhanden sind. Bei Tieren fehlen häufig die Isoantikörper, selbst wo sie nach der Landsteiner'schen Regel das Recht hätten, zu sein. Die gruppenspezifischen Substanzen vererben sich nach der Mendelschen Regel als Erbinheiten, wobei ihre Anwesenheit dominant ist. Die Isoantikörper sind an den Mangel isoagglutinabler Eigenschaften, also an die Recessivität, gebunden.

Regel 4. Abgesehen von den isoagglutinablen Substanzen existieren auch andere serologische Differenzierungen innerhalb der Art, die sich durch die Anwesenheit bzw. Mangel normaler Antikörper, des Komplementes usw. dokumentieren. Inwieweit der Mangel der normalen Antikörper an die Existenz eines zugehörigen Receptors im Kreislauf gebunden ist (im Sinne der Landsteiner'schen Regel), ist noch nicht sicher bekannt, es scheint aber, daß es sich um primäre vorgebildete Reaktionsarten der Zelle bzw. Serumstrukturen handelt (hyperreaktive Immunität).

Regel 5. Die normalen Antikörper stellen die spontan ausgereifen serologischen Reflexe dar. Die Immunkörperbildung ist eine künstlich hervorgerufene Entfaltung und Verstärkung genotypisch bedingter Zellfähigkeiten.

Regel 6. Die Reaktionsfähigkeiten des Organismus, die sich in dem Auftreten normaler Antikörper (hyperreaktive Immunität) dokumentieren, werden als konstitutionell aufgefaßt. Die Beobachtungen mit der Schickschen Reaktion zeigten nämlich, daß Schick-positive Eltern Schick-positive Kinder zeugen, Schick-negative Eltern haben meistens Schick-negative Kinder, es können aber, namentlich jüngere, Schick-positiv sein.

Die gleichsinnige Reaktionsfähigkeit kann aber nicht durch die gleiche epidemiologische Beeinflussung erklärt werden, da bei Gruppen- und Reaktionsungleichheit die Schick-Positivität in Korrelation mit der Gruppe vererbt wird.

Die Tatsache der Koppelung der Diphtherieempfindlichkeit mit den Blutgruppen macht die konstitutionelle Bedingtheit auch anderer immunologischer Vorgänge wahrscheinlich. Das Auftreten Schick-positiver Kinder bei nega-

<sup>1)</sup> Diese Regel möchte ich nicht auf alle Immunitätsreaktionen, sondern nur auf Antikörperbildung beziehen. Das Wesen anderer Immunitätsreaktionen (z. B. Pockenimmunität u. dgl.) ist ganz unbekannt. Vielleicht handelt es sich um andere Gesetzmäßigkeiten (Immunität des Ektoderms gegenüber derjenigen des Mesoderms?). Diese Regel schließt natürlich nicht aus, daß auch andere Momente (hereditär oder konditionell) für die Differenzen in der Reaktionsfähigkeit in Betracht kommen.

tiven Eltern wurde als Zeichen serologischer Unreife aufgefaßt, es wäre aber nicht ausgeschlossen, daß es sich in manchen Fällen um die Recessivität der Eigenschaft handelt, indem die Schick - Positivität (Mangel der Antikörper) gegenüber dem Vorhandensein recessiv ist. Die näheren Gesetzmäßigkeiten der Vererbung sind daher noch unbekannt, namentlich, ob die Anwesenheit oder der Mangel der Antikörper (wie bei den Isoantikörpern) als dominant auftritt, oder ob der höhere Titer gegenüber dem niedrigeren dominant ist, etwa im Sinne der Faktorenquantität von Goldschmidt.

Eine Erklärung für die Regeln 1, 3, 4 und 5, 6 erübrigt sich, da die experimentellen und theoretischen Unterlagen bereits früher besprochen wurden.

### Serologische Spezifität im Lichte der Konstitutionsserologie.

Wir haben gesehen, daß die Fähigkeit zur Antikörperbildung (serologische Reflexe) wenigstens in vielen Fällen vorgebildet ist. Der Reiz löst nun eine Reaktionsart aus, je nach der spezifischen Leistungsfähigkeit der in die Reflexbahn eingeschalteten Zelle. Es existiert daher in der Reaktionsart eine Spezifität, die auf einer primären Verknüpfung und spezifischen Energie der Zelle beruht. Nun aber existieren zahlreiche Reaktionsarten, auf welche der Spezifitätsbegriff nicht anwendbar ist, daß sie auf sekundären Verbindungen der Reflexbahnen beruhen. In den bekannten Pawlowschen Versuchen sezernieren die Drüsen des Hundes auf bestimmte akustische oder sonstige Eindrücke, die in keinem logischen Zusammenhang mit der Verdauung stehen, nur auf Grund einer sekundär entstandenen, auf zeitlicher Koinzidenz beruhenden Verknüpfung der Eindrücke. Wir sehen also, daß die Reaktionsart von der spezifischen Leistungsfähigkeit des gereizten Organs und von der sekundären Verknüpfung der Reize bzw. Bahnen abhängig ist. Diese Gesichtspunkte wurden für die individuell erworbene Reaktionsfähigkeit der Tiere von Friedemann, v. Dungern, Biebling, Reitner u. a. diskutiert. Es wäre möglich, daß solche gemeinsame Beeinflussungen des Individuums auch schließlich auf unbekannte Weise in der Erbmasse fixiert werden, so daß unspezifische Reaktionsfähigkeiten, die nicht auf der Gemeinsamkeit der Strukturelemente, sondern auf einer Assoziation der serologischen Reflexe beruhen, auftreten. Ich habe die Möglichkeit solcher Reflexe an mehreren Beispielen mit Frl. Halber diskutiert.

Es sei noch bemerkt, daß manche Reaktionsarten auf Grund der „Isogenotopie“ sich gemeinsam vererben könnten. Inwieweit solche isogenotopischen Antikörper unter dem Einfluß eines spezifischen Reizes gemeinsam auftreten, entzieht sich unserer Kenntnis.

Ich habe schon erwähnt, daß die Responsivität des Organismus sich höchstwahrscheinlich in vorgebildeten Bahnen bewegt. Der unspezifische Reiz mobilisiert vermutlich nur vorgebildete Reaktionsarten aus. Inwieweit bei der Serogenese nur „innere“ Entwicklungsreize mitspielen oder ob lediglich eine Reaktionsfähigkeit konstitutionell bedingt ist, während die Reifungsvorgänge durch äußere unspezifische bzw. spezifische Reize ausgelöst und geleitet werden, wissen wir nicht. Eine solche Vorstellung, die den Grund für die Entwicklung in ständiger Beeinflussung durch äußere Reize sucht, widerspricht der Spontanität der Wachstumsvorgänge, sie scheint mir daher

für die Erklärung der Serogenese nicht notwendig, trotzdem die unspezifischen Reize den Ablauf der Serogenese vielleicht beschleunigen können.

Ich habe versucht, die Immunitätsvorgänge auf konstitutionelle Basis zurückzuführen und die näheren Gesetzmäßigkeiten zu formulieren, trotzdem für einige Punkte (namentlich Regel 2) genügende experimentelle Unterlagen noch fehlen und sie daher eine Verallgemeinerung einzelner Beobachtungen darstellen. Der Zusammenhang der Gruppenforschung mit der Konstitutionsserologie ergibt sich von selbst. Die moderne Konstitutionslehre und Genanalyse ist dort anwendbar, wo Individuen von verschiedener Genzusammensetzung gekreuzt werden. Das erste Beispiel von konstitutionell bedingten serologischen Unterschieden waren die isoagglutinablen Eigenschaften und daher konnte eine vererbungs-theoretische Analyse nur von ihnen ausgehen. Die Gruppenforschung lieferte zunächst zwei Probleme: die der differenten, gruppenspezifischen Eigenschaften und diejenige der physiologischen Anwesenheit der Isoantikörper. Das erste Problem wurde mit der Genetik und der Anthropologie in Zusammenhang gebracht, und es zeigte sich, daß es die tiefsten Fragen, die der Menschheitsentstehung und Menschenwanderungen, berührt. Die in früheren Kapiteln zusammengestellte Literatur zeigt, daß diese Ideengänge fruchtbar waren.

Die Tatsache der Anwesenheit der Isoantikörper und der Zusammenhang mit der Pathologie ließ sich aber zunächst nicht erklären. Ich war daher genötigt, die Problemstellung der modernen Vererbungsforschung anzupassen und in die allgemeinen Fragen der immunologischen Genzusammensetzung und serologischer Wachstumsvorgänge einzudringen. Dadurch entstand die Richtung der Konstitutionsserologie, welche zwar die Tatsache der Anwesenheit normaler Antikörper im einzelnen nicht erklärt, sie aber der Willkür einer wahllosen, nur das Individuum betreffenden Beeinflussung durch die Umwelt entreißt und sie den großen Gesetzen exakter Naturwissenschaften unterwirft. Ich hoffe, daß auf dieser Ebene der weiteren Forschung die Wege klarer gewiesen sind. Probleme, die sich unmittelbar aufdrängen, sind: der Selektionswert anthropologischer Typen, Aufzeichnung der Migrationen auf Grund der verschiedenen serologischen gruppenspezifischen Merkmale, vielleicht eine Entzifferung der epidemiologischen Leidensgeschichte der Menschheit auf Grund der Anwesenheit mancher normaler Antikörper, der Selektionswert der Früchte bei Rassenmischungen, die näheren Gesetzmäßigkeiten der Vererbung immunologischer Eigenschaften, die Möglichkeit der klinischen Prognose bei Kindern auf Grund konstitutioneller Betrachtung der Eltern, die Möglichkeit der Herauszüchtung immuner Rassen, die Zucht der Tiere mit besonders mächtiger Antikörperproduktion, die Zurückführung mancher epidemiologischen Tatsachen auf die Erscheinungen der Isogenotopie immunologischer Eigenschaften, eine Genanalyse bei anderen Merkmalen durch Korrelierung mit den Gruppen und dergleichen.

Die Zukunft wird zeigen, was sich von diesen Ideengängen wird realisieren lassen.

## Literatur.

- Abe: Saikingaku-Zasshi 1922, S. 321, 400; zit. nach Furuhashi.
- Aleksander, W.: An inquiry into the distribution of the blood groups in patients suffering from malignant diseases. *Brit. Journ. exp. pathol.* Bd. 2, S. 66—70. 1921.
- Aleksander, W., and Thompson Lawrence: Autohaemagglutination in chronic leukemia. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 85, Nr. 22, S. 1709. 1925.
- Amsel, R. und W. Halber: Über das Ergebnis der Wassermannschen Reaktion innerhalb verschiedener Blutgruppen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 42, H. 2. 1925; *Cpt. rend. des séances de soc. la de biol.* Bd. 91, S. 1479. 1925; *Medycyna doświadczalna i społeczna* Bd. 5, H. 3—4. 1925.
- Amsel, R., und L. Hirszfeld: Über die Kälteagglutination der roten Blutkörperchen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 43, H. 6, S. 526—538. 1925.
- Ascoli: Isoagglutinine ed isolisine del siero di sangue umano. *Bull. d. soc.-med. chir. di Pavia* Bd. 18, S. 1 und Bd. 5, S. 7. 1901; *Münch. med. Wochenschr.* 1901, S. 1239 und 1902, S. 582.
- Ashby: The determination of the length of life of transfused blood corpuscles in man. *Journ. of exp. med.* Bd. 29, S. 267. 1919.
- Avdeieva und Grizewicz: Zit. nach Kolzoff 1921.
- Bailey, Clennic: Study of the normal and immune hemagglutinins of the domestic fowl with respect to their origin, specificity and identity. *Americ. Journ. of Hyg.* Bd. 3, Nr. 4, S. 370—393. 1923.
- Bais and Verhoef (1): On the biochemical index of various races in the East Indian Archipelago. *Journ. of Immunol.* Bd. 9, S. 383. 1924.
- (2): Anthropologische Bedeutung der Blutgruppen. *Nederlandsch tijdschr. v. geneesk.*, 1. u. 2. Hälfte Bd. 2, S. 1212. 1924.
- Barbaro: La transfusion du sang chez le nouveau-né. *Gynécol. et obstétr.* Bd. 11, Nr. 2, S. 118—129. 1925.
- Bernstein, F. (1): Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. *Klin. Wochenschr.* Jg. 3, Nr. 33, S. 1495 bis 1497. 1924.
- (2): Zusammenfassende Betrachtungen über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. *Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre* Bd. 37, H. 3, S. 237—270. 1925.
- Bertino: Sul potere emolitico ed emoagglutinante del siero sanguigno materno e fetale nelle forme gravi di anemia puerperale. *Atti d. soc. ital. di ostetr. e ginecol.* Bd. 12. 1906.
- Białosuknia und Hirszfeld (1): O aglutynacji normalnej. *Przegląd epidemiologiczny* Bd. 1, S. 437. 1921.
- (2): Etudes sur l'agglutination des globules rouges. Les anticorps normaux n'agissant qu'à des températures déterminées. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 89, S. 1361. 1923.
- Białosuknia und Kączkowski (1): Recherches sur les groupes serologiques chez les moutons. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 90, S. 1196. 1923; *Pamiętnik puławski* Bd. 4. 1924.
- (2): On the differentiation of various breeds of sheep by means of serological methods. *Journ. of Immunol.* Bd. 9, S. 6. 1924.
- de Biasi, B.: Studies on iso-agglutinins in the blood of the newborn. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 81, S. 1776—1778. 1923.
- Bigleri: Über spontane Hämagglutination bei Malaria. *Wien. klin. Wochenschr.* 1915, S. 1054.
- Bond: On autohemagglutinins; a contribution to the physiology and pathology of the blood. *Brit. med. Journ.* 1920, Nr. 3120, S. 925 und 1921, Nr. 3130, S. 973.
- Brahn und Schiff: Über die komplexe Natur der Blutgruppensubstanz, A des Menschen. *Klin. Wochenschr.* Nr. 32. 1926.
- Breitner: Die Bluttransfusion. Berlin: Julius Springer 1925.
- Brem, W. V.: Blood transfusion. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 67, S. 190—193. 1916.
- Briand et Spindler: Contribution à l'étude des variations de l'agglutinations du sang total de la mère et de l'enfant nouveau-né par un même sérum étalon et leurs rapports avec l'état physiologique du nouveau-né. *Bull. de la soc. d'obstétr. et de gynécol.* Jg. 14, Nr. 7, S. 514—515. 1925.



- Brokman: Über gruppenspezifische Strukturen des tierischen Blutes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 9, S. 87. 1911.
- Bruck: Die biologische Differenzierung von Affenarten und menschlichen Rassen durch spezifische Blutreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 793.
- Bruynoghe et Walravens: L'indice biologique des indigènes du Haut Katanga. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 95, Nr. 27. 1926.
- Buchanan: A consideration of the various laws of heredity and their application to condition in man. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 165, S. 676. 1923.
- Buchanan, J. A.: Medico-legal application of the blood group. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 78, S. 89—92; Bd. 79, S. 180—181. 1922.
- Buchanan, J. A. and E. T. Higley: The relationship of blood groups to disease. Brit. journ. of exp. pathol. Bd. 2, S. 247—255. 1921.
- Bunak: Über die Isoagglutinationsreaktion bei verschiedenen Völkern. Russis antropol. journ. Bd. 1/2, S. 115. 1924.
- Burgdorf, R.: Über Normalagglutinine für Ruhr- und andere Bacillen. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 95, Nr. 7/8, S. 417—423. 1925.
- Cabrera and Wade: Iso-agglutination group percentages of Filipino bloods. Philippine Island med. Assoc. journ. Bd. 1, S. 100—103. 1921.
- Calwin, B. Coulter (1): The isoelectric point of red blood cells and its relation to agglutination. Journ. of gen. physiol. Bd. 3, Nr. 3, S. 309—323. 1921.
- (2): The agglutination of red blood cells in the presence of blood sera. Journ. of gen. physiol. Bd. 4, Nr. 4, S. 403—409. 1922.
- Camelli, A. F.: Le determinazioni dei gruppi sanguigni nei gemelli. Clin. pediatri. Jg. 7, S. 385. 1925.
- Camus et Pagniez: D'un pouvoir agglutinant de certains sérums humains pour les globules rouges de l'homme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 242. 1901.
- Careri: Sulla autoemagglutinazione per invecchiamento del sangue. Boll. d. reale accad. Peloritana, giugno 1922.
- Casetti: I gruppi sanguigni. Policlinico, sez. prat. Bd. 26, S. 513. 1919.
- Cathala, V. et le Rasle: L'incomptabilité sanguin foeto-maternelle est-elle la cause de l'éclampsie. Rev. franç. de gynécologie et d'obstétr. 1925, Nr. 20, S. 25.
- Cavalieri: Contributo alle studio dei gruppi sanguigni. Bull. d. soc. med.-chir. Pavia Bd. 25. 1919; Arch. di patol. e clin. med. Bd. 1, S. 5. 1922.
- Chavasse: The blood group in mother and child. Brit. med. journ. Bd. 1, S. 641. 1921.
- Cherry and Langrock: The relation of hemolysis in the transfusion of babies with mothers. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 66, S. 626. 1916.
- Ciotola: Determination de los grupos sanguineos. Annales de la fac. de med. Lima Bd. 6, S. 108. 1923.
- Cleland, J. Burton: Blood grouping of Australian aboriginals. Austral. journ. of exp. biol. and med. science. Bd. 3, Nr. 1. 1926.
- Clough and Richter: A study of an autoagglutinin occurring in a human serum. Bull. of the Johns Hopkins hosp. 1918, S. 86, 29.
- Coca, A.: The examination of the blood preliminary to the operation of blood transfusion. Journ. of immunol. Bd. 8, Nr. 2. 1918.
- Coca, A., and Klein: Hitherto undescribed pair of isoagglutination elements in human beings. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 20, Nr. 8, S. 466—468. 1923.
- Coca, A., and Hyman A. Klein: Hitherto undescribed pair of isoagglutination elements in human beings. Journ. of immunol. Bd. 8, Nr. 6, S. 477. 1923.
- Coca, A., and Olin Deibert: A study of the occurrence of the blood groups among the american indians. Journ. of immunol. Bd. 8, Nr. 6, S. 487—491. 1923.
- Coca, A., Olin Deibert and E. F. Menger: Studies in specific hypersensitiveness. VIII. On the relative susceptibility of the american indian race and the white race to the allergies and to serum disease. Journ. of immunol. Bd. 7, Nr. 2, S. 201—217. 1922; Ber. Bd. 22, H. 5/6. 1924.
- Collon, N. G.: Les isoanticorps dans le sang maternel et placentaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 94, Nr. 6, S. 418.

- Costa: L'agglutination sur lame. Séro-diagnostic clinique. Hemoagglutination. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72, S. 427. 1912.
- Culpepper and Ableson: Report on 5000 bloods typed using Moss' grouping. Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 6, S. 276. 1921.
- Czekanowski, J.: Wyniki badań serologicznych wojskowego zdjęcia antropologicznego. Polska gazeta lekarska 1925, Nr. 3.
- Debenedetti, E. (1): Sui rapporti tra impilamento dei globuli rossi e certi fenomeni di agglomeramento degli spermatozoi umani. Rif. med. 1923, S. 1044.
- (2): Sull'azione agglomerante a freddo dei sieri Rapporti fra agglomeramento auto- e isoagglutinationen dei globuli rossi. Policlinico, sez. med. Bd. 31, S. 95. 1924.
- (3) Produzione di emaaagglutinine specifiche per iniezione di sieri eterogenei. Rass. internaz. di clin. et terap. 1924.
- Debré, R., et M. Hamburger: Groupes sanguins du nourrissons. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 94, Nr. 16, S. 1196—1198. 1926.
- Decastello: Der heutige Stand der Bluttransfusion. Freie Vereinigung der Chirurgen Wiens. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 37, S. 401. 1924.
- Decastello and Stürli: Über die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 1090. 1902.
- Dervieux (1): Procédé du diagnostic individuel du sang et du sperme. Cpt. rend. des séances de l'acad. des sciences Bd. 172, Nr. 22, S. 1384—1386.
- (2): Notes sur un nouveau sérum précipitant préparé en vue de l'individualisation du sang et du sperme. Ann. de med. lég. Bd. 3, S. 454. 1923.
- Deucher, Walter und Alton E. Ochsner: Zur Frage der freien homoioplastischen Hauttransplantation bei Agglutinationsgruppengleichheit. Arch. f. klin. Chir. Bd. 132, H. 3, S. 470—479. 1924.
- Diemer: Weitere Untersuchungsergebnisse über willkürliche Beeinflussung der Häm-agglutinationsgruppen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 35, S. 454—476. 1922.
- Donath: Zur Kenntnis der agglutinierenden Fähigkeiten des menschlichen Blutes. Wien. klin. Wochenschr. 1900, S. 497.
- Dölter, Werner (1): Untersuchungen über die gruppenspezifischen Receptoren des Menschenblutes und ihre Antikörper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 43, H. 1/2, S. 95, 127. 1925.
- (2): Über den Einfluß der Temperatur auf die Agglutination des Menschenblutes durch tierische Sera, unter besonderer Berücksichtigung der gruppenspezifischen Differenzierbarkeit. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 43, H. 1/2. 1925.
- (3): Über den heutigen Stand der Blutgruppenforschung. Med. Klin. Jg. 21, Nr. 36, S. 1333—1337. 1925.
- Dossena, G. (1): Observation sulle modalita della trasmissione ereditaria nei caratteri dei gruppi sanguigni. Ann. di ostetr. e ginecol. Jg. 46, Nr. 8, S. 335—347. 1924.
- (2): Nuovo contributo alla conoscenza della modalita di trasmissione ereditaria dei caratteri di gruppi sanguine. Biol. méd. 1925, Nr. 6.
- (3): Sull'incomptabilita sanguigne materno-fetale in rapporto alla tossiemia gravica. Ann. di ostetr. e ginecol. 1925.
- (4): L'isoagglutinatione studiata nei riguardi dell'abito morfologica e della neoplasie della sfera genitale muliebra. Ann. di ostetr. e ginecol. 1925.
- (5): La transfusione di sangue integro. Ann. di ostetr. e ginecol. 1924.
- Mac Dowell, E. C., and J. E. Gubbard: On the absence of isoagglutinines in mice. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 20, S. 93. 1922; Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 76, Nr. 5/6. 1924.
- Douris (1): On iso-hemagglutination. Brit. journ. of exp. pathol. Bd. 3, S. 146—150. 1922.
- (2): Sur l'examen biologique des sang dans la transfusion sanguine. Bull. des sciences pharmacol. Bd. 29, S. 503. 1922.
- (3): Application médico-légale des groupes sanguins humains. Discussion de paternité. Bull. des sciences pharmacol. Bd. 30, S. 90. 1923.
- Dubois: Note sur l'autoagglutination des hématies dans la trypanosomiase humaine. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1912, S. 686.

- Dudgeon: On the presence of haemagglutinins. Haemopsonins and haemolysins in the blood obtained from infectious diseases in man. Proc. of the roy. soc. Bd. 80, S. 531; Bd. 81, S. 207. 1908—1909.
- v. Dungern und Hirszfeld (1): Über eine Methode, das Blut verschiedener Menschen serologisch zu unterscheiden. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 741.
- (2): Über Nachweis und Vererbung biochemischer Strukturen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 4, S. 531. 1910.
- (3): Über Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 6, S. 284. 1910.
- (4): Über gruppenspezifische Strukturen des Blutes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 8, S. 526. 1911.
- Duvoir: Le problème de la paternité. La Médecine. Avril 1924.
- Duvoir et Dervieux: A propos des groupes sanguins. La Médecine. Octobre 1924.
- Dyke (1): Blood grouping and clinical applications with simple method of group determination. Lancet 1922, S. 202, 579.
- (2): A note on the possible existence of a lethal factor. Proc. of the roy. soc. med. pathol. sect. Bd. 16, S. 43. 1923.
- Dyke and Budge: On the inheritance of the specific iso-agglutinable substances of human red cells. Proc. of the roy. soc. of London Bd. 16, S. 35—41. 1923.
- Eden: Die Bedeutung der gruppenweisen Hämagglutination für die freie Transplantation und über die Veränderung der Agglutinationsgruppen durch Medikamente, Narkose, Röntgenbestrahlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 48, S. 85—86.
- Egidi: Sulla determinazione dei gruppi sanguigni. Policlinico, sez. prat. Bd. 27, S. 723. 1920.
- Ehrlich und Morgenroth: Über Hämolyse. Berlin. klin. Wochenschr. 1900, S. 453.
- Mc Eney, Ivy and Peehaus: On the presence of isoagglutinins in the blood of dogs. Ann. of physiol. soc. St. Louis, 27.—29. XII. 1923.
- Ernrooth: Zur Frage des Nachweises individueller Blutdifferenzen. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. Bd. 24, S. 64. 1904.
- Esposito: Sugli allegati mutamenti artificiali dei gruppi sanguigni. Policlinico, sez. med. 1924, Nr. 2.
- Fähræus: The suspension stability of the blood. Acta med. scandinav. Bd. 55, S. 1. 1921.
- Falgairolle: Réfutation des iso-agglutinations atypiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. S. 1119, séance du 1er mai 1926.
- Falgairolle: La double épreuve au Kaolin contre la pseudo-iso-agglutination. Bull. de la soc. des sciences med. et biol. de Montpellier fasc. VI, avril 1926.
- Falgairolle: La fixité des groupes sanguins malgré les transfusions de sang de groupes différents. Bull. de la soc. des sciences méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen Jg. 7, Heft 7. 1926.
- Fishbein: Iso-agglutination in man and lower animals. Journ. of infect. dis. Bd. 12, S. 133 bis 139. 1913.
- Florence: Peut-on distinguer le sang d'un homme du sang d'un autre homme? Arch. d'anthropol. crim. 1904, S. 215.
- Fürst, T.: Zur Erblichkeitsfrage beim Kropf. Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 12.
- Fukamachi, Hozumi: On the biochemical race-index of Koreans, Manchus and Japanese. Journ. of immunol. Bd. 8, Nr. 4, S. 291—294. 1923.
- Fukumachi: Kokkaigakkai-Zasshi 1922, S. 430, 579.
- Furuhata, T.: The isolation of immune Hemagglutinin. Japan med. world Bd. 1, Nr. 6. 1921.
- Furuhata and Takayoshi Kishi<sup>1)</sup>: On the biochemical racial-index of the Japanese in the Hokuriku district. Japan med. world Bd. 6, Nr. 1. 1926.
- Furniki: Taiwen Igakkai-Zasshi Bd. 243, S. 581. 1925; zit. n. Furuhata.
- Galli-Valerio: Die Agglutination der roten Blutkörperchen durch homo- und heterologe Sera und ihre Verwendung in der gerichtlichen Medizin. Allg. med. Zentralztg. Bd. 73, Nr. 3. 1905.

<sup>1)</sup> Die Titel der zahlreichen (sehr gründlichen) japanischen Arbeiten kann ich leider nicht lesen, ich verweise daher auf die Publikationen obenerwähnter Autoren und bei Ni-nomiya in Japan med. world, wo die Literatur angegeben ist.

- Gay: The function of tenocity in human isohaemagglutination. Journ. of med. research Bd. 17, S. 321—339. 1907.
- Gezelle - Meerburg: Serologische Untersuchungen im Dienste der Anthropologie. Geneesk. gids 1925, S. 766—769, 793, 1132. (Holl.)
- Giehner: A biological mechanism of human isohaemagglutination. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 79, S. 2143—2145. 1922.
- Gill: Use of dried serum for testing blood-donors. Milit. surgeon. 1922.
- Giraud: Les groupes sanguins. Presse méd. Bd. 1, S. 21—22. 1919.
- Goroney (1): Zur Frage der individuellen Blutdiagnose. Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 5, S. 178. 1925.
- (2): Über die Bedeutung der Temperatur für die Differenzierung der echten und falschen Isoagglutination. Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 6, H. 1, S. 9—14. 1925.
- (3): Sull importanza della temperatura per la differenziazione della vera della falsa isoagglutinazione. Giorn. di biol. e med. sperim. 1925.
- Grafe und Graham: Untersuchungen über Isolyse. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2257 u. 2338.
- v. Graff und v. Zubrzycki: Biologische Studien über mütterliches und Nabelschnurblut. Arch. f. Gynäkol. Bd. 95, S. 732. 1911/12.
- Gregory: Blood grouping. Lancet Bd. 43, S. 445. 1923.
- (2): Über die Bedeutung der Temperatur für die Differenzierung der echten und falschen Isoagglutination. Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 6, H. 1, S. 9—14. 1925.
- Gruhitz and Clark: A new clinical method for blood typing. Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 10, S. 66. 1924.
- Guérin - Valmade, Candièrre et Toinon: Eklampsie puerpérale avec examen des réactions sanguines paterno-materno-fœtales. Presse méd. 1925, Nr. 62, S. 1052.
- Gundel: Einige Beobachtungen bei der rassenbiologischen Durchforschung Schleswig-Holsteins. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 26, S. 1186.
- Guthrie and Huck (1): Existence of more than four iso-agglutinins groups in human blood. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 34, S. 37—80 folg. 1923.
- (2): Further studies on blood grouping. I. Antigenic properties of two types of „Group II“ erythrocytes. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 35, S. 23. 1924.
- Guthrie and Pessel (1): Further studies on blood grouping. II. The influence of temperature upon isohaemagglutination. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 35, S. 81. 1924.
- (2): III. Varied types of groups IV blood. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 35, S. 81. 1924.
- (3): IV. The demonstration of two additional isoagglutinins (*D* and *O*) in human blood. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 35, S. 126. 1924.
- Guthrie, Pessel and Huck: V. Recognition of three types of group II blood. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 35, S. 221. 1924.
- Guyer, M. T., and E. A. Smith: Permeability of the rabbit placenta to precipitins and to typhoid agglutinins. Journ. of infect. dis. Bd. 35, Nr. 6, S. 367—377. 1925.
- Hadjopoulos and Reginals Burbank: The nature of human isoagglutinogens. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 21, Nr. 5, S. 249—252. 1924.
- Halban: Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blute. Wien. klin. Wochenschr. 1900, S. 545.
- Haff and Zeiler: Studies on isoagglutinins in the blood of the new-born. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 82, S. 227. 1924.
- Halban and Landsteiner: Über Unterschiede des fetalen und mütterlichen Serums. Wien. klin. Wochenschr. 1901, S. 1269; Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 473.
- Halber, W.: Untersuchungen über das Forssmansche Antigen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 39, Nr. 3, S. 924. 1924.
- Halber, W., et Herman: Badania nad obecnościami isoaglutynin w płynie mózgowo-rdzeniowym. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.; Medycyna doświadczalna i społeczna Bd. 4, S. 36. 1925.
- Halber, W., et L. Hirszfeld: Sur l'antigène de Forssman. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 1370. 1924; Medycyna doświadczalna i społeczna Bd. 5, S. 77. 1925.

- Halber, W., und J. Mydlarski (1): Untersuchungen über die Blutgruppen in Polen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 43, H. 6, S. 470—484. 1925.
- (2): Recherches séro-anthropologiques en Pologne. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 1383. 1923. Grupy serologiczne w Polsce. Medycyna doświadczalna społeczna Bd. 4, H. 3/4. 1925.
- Happ: Apperence of isoagglutinins in infantes and children. Med. journ. of exp. med. Bd. 31. 1920.
- Hara and Kobayashi: The Jji-shimbun Nr. 954, S. 937. 1916; zit. nach Furuhashi.
- Harper and Byron: Influence of diet on blood grouping. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 79, S. 2222—2223. 1922.
- Hektoen (1): Isoagglutination of human corpuscles with respect to demonstration of opsonic index and to transfusion of blood. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 48, S. 1739. 1907.
- (2): Iso-agglutination of human corpuscles. Journ. of infect. dis. Bd. 4, S. 297—303. 1907.
- Hesser (1): Does Moss grouping of human blood with respect to isoagglutinins apply also to isohemolysins? Acta med. scandinav. Bd. 57, S. 415. 1922.
- (2): Serologic studies of human blood corpuscles. Acta med. scandinav. Bd. 61, Suppl. I. 1925.
- Hesser - Sixten: Serological studies of human red corpuscles. Acta med. scandinav. Bd. 9, S. 91—98. 1924.
- Heydon and Murphy: Biochemical index in New-Guinea. Med. journ. of Australia 19. April 1924, S. 235.
- Hirszfeld, Amsel und Halber s. Amsel.
- Hirszfeld und Bialosuknia s. Bialosuknia.
- Hirszfeld und v. Dungern s. v. Dungern.
- Hirszfeld, H. und L. (1): Serological differences between the blood of differents race. Lancet Bd. 180, S. 678. 1919.
- (2): Essai d'application des méthodes sérologiques en problème des races. Anthropologie Bd. 29, S. 505. 1918/19.
- Hirszfeld, H., L. Hirszfeld und H. Brokman (1): Étude sur l'hérédité en rapport avec la sensibilité à la diphtérie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, Nr. 15, S. 1198—1200. 1924.
- (2): On the susceptibility to diphteria with reference to the inheritance of blood groups. Journ. of immunol. Bd. 9, Nr. 6, S. 571—591. 1924.
- (3): Über Vererbung der Disposition für Infektionskrankheiten. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 29.
- Hirszfeld, L. (1): Vererbungsprobleme in der Immunitätsforschung. Antrittsvorlesung. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1914, Nr. 47.
- (2): Über ein neues Symptom bei Malaria. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1917, Nr. 31.
- (3): Die Konstitutionslehre im Lichte serologischer Forschung. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 26. 1924.
- (4): Krankheitsdisposition und Gruppenzugehörigkeit. Rassenbiologische Betrachtungen über verschiedene Empfänglichkeit der Menschen für Krankheitserreger. Klin. Wochenschrift 1924, Nr. 46.
- (5): Bemerkungen zur Erbformel der Gruppen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 43, H. 6, S. 485—489. 1925.
- (6): Die Konstitutionsserologie und ihre Anwendung in der Biologie und Medizin. Naturwissenschaften 1926, Nr. 2; Czasopismo lekarskie 1926, Nr. 1.
- Hirszfeld, L., und W. Halber (1): Studien über die Konstitutionsserologie. a) Über die chemische Charakterisierung isoagglutinaler Substanzen. b) Über die Isogenotopie. c) Über die individuell verschiedenen Reaktionsformen der Menschen und Tiere. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 48, S. 37. 1926.
- (2): Beitrag zum Wesen der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 48, S. 69. 1926.
- Hirszfeld i Przesmycki: O izoaglutynacji u koni. Przegląd epid. 1923.
- Hirszfeld, L., und J. Seydel (1): Untersuchungen über die Vererbung normaler Antikörper. Mitteilung I. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 104, H. 3, S. 465—477. 1925.
- (2): Untersuchungen über die Vererbung der Antikörper. Mitteilung II. Über die Gift-; empfindlichkeit der Nachkommenschaft immunisierter Väter. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 104, H. 3, S. 478—488. 1925.

- Hirszfeld, L., et K. Zborowski: Sur la symbiose sérologique entre la mère et le fœtus. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 94, Nr. 3, S. 205—207. 1926.
- Hirszfeld, L., und H. Zborowski (1): Gruppenspezifische Beziehungen zwischen Mutter und Frucht und elektive Durchlässigkeit der Placenta. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 24; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 92, Nr. 15, S. 1253—1255. 1925.
- (2): Badania swoistej przepuszczalności łożyska dla normalnych przeciwciał w związku z grupą serologiczną krwi matki i płodu. Ginekologja polska Bd. 4, H. 4. 1926.
- (3): Serologisches Zusammenleben zwischen Mutter und Frucht. Mitteilung II. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 17.
- Hirszfeld und Hittmair: Über Gruppenbestimmungen bei Krebskranken. Med. Klinik. Nr. 39. 1926.
- Hoche, O., und P. Moritsch (1): Die Bedeutung der menschlichen Blutgruppen in der modernen Medizin. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 38, H. 5, S. 652—673. 1925.
- (2): Blutgruppe und Rasse im Rahmen der Wiener Bevölkerung. Wien. med. Wochenschr. Jg. 76, Nr. 21, S. 627—629. 1926.
- Hooker and Anderson: The specific antigenic properties of the four groups of human erythrocytes. Journ. of immunol. Bd. 6, S. 419—444. 1921.
- Huck and Guthrie (1): Further studies of blood grouping I. The antigenic properties of two types of group II erythrocytes. Bull. of the Johns Hopkins Bull. Bd. 35, S. 23—27. 1924.
- (2): The antigenic properties of two types of „groupe II“ erythrocytes. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 35, Nr. 395, S. 23—27. 1924.
- Huck and Peyton: Study of iso-agglutination before and after ether' anesthesia. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 80, S. 670—671. 1923.
- Hübener, G.: Untersuchungen über Isoagglutination mit besonderer Berücksichtigung scheinbarer Abweichungen vom Gruppenschema. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 45. 1925.
- Hyde: Complement deficient Guinea pig serum. Journ. of immunol. Bd. 8, S. 291. 1923.
- Hyde, Roscoe Q.: Complement deficient Guinea pig serum and supersensitized corpuscles. Americ. journ. of hyg. Bd. 4, Nr. 1, S. 65—67. 1924.
- Isaacs, Raphael: A quantitative analysis of hemagglutination and hemolysis. Journ. of immunol. Bd. 9, Nr. 3, S. 95—113. 1924.
- Iwanitzky - Wasilenko: Die Isohämagglutinine und ihre Bedeutung für die theoretische und praktische Medizin. Saratovskij vestnik zdravoochranenija Bd. 5, S. 21. 1924.
- Ishikawa und Kinjo: Zeekai-Zasshi Nr. 463, S. 330. 1922; zit. nach Furuhashi.
- Jakobowitz: Scharlachauslöschphänomen und Isoagglutination. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 99, S. 515. 1924.
- Jansky: Hämatologische Studien bei Psychotikern. Kliniky sbornik 1906, Nr. 2; Jahrbuch. f. Neurol. u. Psychiatrie 1907, S. 1028; Folia, serol. Bd. 3, S. 316. 1908.
- Jenes, A. Roby, and Ernest Glynn: The four human blood groups with special reference to theirs agglutination titres and to abnormal donors. Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 29, Nr. 2, S. 203—219. 1926.
- v. Jeney: Rassenbiologische Untersuchungen in Ungarn. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 49, S. 546.
- Jervell, F. (1): Über die forensische Bedeutung der Isoagglutination der roten Blutkörperchen bei Menschen. Zeitschr. f. gerichtl. Med. Bd. 3, S. 42. 1923.
- (2): Lengths of life of transfused erythrocytes. Acta pathol. e. microbiol. scandinav. Bd. 1, S. 301. 1924.
- (3): The influence of temperature upon the agglutination of the red blood corpuscles. Journ. of immunol. Bd. 6, S. 445—451. 1925.
- Johannsen, E. W.: Classement de sujets affectés des tumeurs malignes selon les isoagglutinines de leur sang. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 92, Nr. 2, S. 112—115. 1925.
- Johannsen: Über die Isoagglutinine im menschlichen Blut. Hospitalstidende Bd. 64, S. 449. 1921/22; Journ. of the Americ. med. assoc. 1921, S. 980.
- Johnstone and Canning: Hemolysis in the diagnosis of malignant neoplasmas. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 52, S. 1479. 1909.

- Jones (1): Isohemolysins in human blood with special reference to the blood of the new born. *Americ. journ. of dis. of childr.* Bd. 22, S. 598. 1921.
- (2): Iso-agglutinins in the blood of the new-born. *Americ. journ. of dis. of childr.* Bd. 22, S. 586—597. 1921.
- Jonsson: Nogle Undersogelser over Isoagglutininer hor Islandere. *Hospitalstidende* Bd. 66, S. 45—52. 1923.
- Kaczyński, R.: Les groupes sanguins et la réaction de Dick et de Schick. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* (im Druck).
- Kahn and Ottenberg: Tonicity in isohemagglutination. *Journ. of exp. med.* Bd. 13, S. 536. 1911.
- Karsner and Koeckert: The influence of dessication on human normal isohemagglutinins. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 73, S. 1207. 1919.
- Keynes: *Blood transfusion.* Oxford. med. publ. London 1921, S. 90.
- Kilgore, Liu, Hua: Blutgruppen bei den Chinesen. *China med. journ.* Bd. 32, S. 21. 1918.
- Kirihara, Shinicki: Über die Hämagglutination bei menschlichem Blute. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 99, S. 522. 1924.
- Kirihara and Haku: Tokayo Zjishinasti Nr. 2299, S. 1963. 1923 und 1922, Nr. 2300, S. 2011; zit. nach Furuhata.
- Kishi, Takayoshi: On the biochemical racial-index of the Aino, Gilyak and Orocco in Karafuto (Saghalien). *Japan med. world* Bd. 6, S. 3. 1920.
- Klein, W. und H. Osthoff: Hämagglutinine, Rasse und anthropologische Merkmale. *Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol.* Bd. 17, H. 4, S. 371. 1926.
- Kawaishi and Furuhashi: *Med. meeting Aichi med. college* 18. IX. 1925; zit. nach Furuhata.
- Kishi: *Juzenkai-Zasshi* Bd. 30, Nr. 9, 11. 1925; *Rinusho-Igaku* Bd. 13, Nr. 9, S. 1034. 1925; zit. nach Furuhata.
- Kliger: Autohemagglutination of human red blood corpuscles. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 78, S. 1195. 1922.
- Kline, B. S., E. E. Ecker and A. M. Young: The incidence of two types of group II human red blood cells. *Journ. of immunol.* Bd. 10, Nr. 3, S. 595—597. 1925.
- Kolzoff: Die rassenhygienische Bewegung in Rußland. *Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol.* Bd. 17, S. 95. 1925.
- Kolzoff: Über die erblichen Eigenschaften des Blutes. *Priroda* 1921. *Uspiechi experimentalnoj biologji* Bd. 1, S. 333. 1922; I congresso di eugenetica sociale Milano sett. 1924.
- Kolmer (1): The influence of dessication of human normal isohemagglutinins. *Journ. the Americ. med. assoc.* Bd. 73, S. 1459. 1919.
- (2): The influence of dessication upon natural hemolysins and hemagglutinins in human sera. *Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia* Bd. 40, S. 64. 1920; *Journ. of immunol.* Bd. 4, S. 393. 1919.
- Kolmer and Matsumoto: Natural antihuman hemolysins and hemagglutinins in horse serum in relation to serumtherapy. *Journ. of immunol.* Bd. 5, S. 75—80. 1920.
- Kolmer and Trist: Attempt to produce specific immune agglutinins and hemolysins for the four groups of human erythrocyte. *Journ. of immunol.* Bd. 5, S. 89—96. 1920.
- Kormikow, A.: Zur Frage der Agglutination des menschlichen Blutes. *Moskovskij medicinskij žurnal* 1925, Nr. 5.
- Korthoff: Investigation into the relation of the four groups for blood transfusion in the Dutch East Indies. *Mededeel. v. d. burg. geneesk. dienst Batavia* 1922, S. 193.
- Kruse: Rasse und Blutzusammensetzung. *Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk., Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 93, H. 1/4 (Beih.), S. 170—171 u. 180—183. 1924.
- Kubanyi, E. (1): Blutgruppenuntersuchungen in einer Familie mit Hämophilie. *Klin. Wochenschr.* 1926, Nr. 8.
- (2): Hauttransplantationsversuche und Grundlage der Isoagglutination. *Arch. f. klin. Chir.* Bd. 129, S. 644. 1924.
- Landsteiner (1): Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkung des Blutersums. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 27, S. 361. 1900.

- Landsteiner (2): Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 14, S. 1132—1134. 1901.
- Landsteiner, K. and Ph. Miller (1): On individual differences of the blood of chickens and ducks. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 22, S. 100—102. 1924.
- (2): Serological studies on the blood of the primates. I. The differentiation of human and anthropoid bloods. Journ. of exp. med. Bd. 42, Nr. 6, S. 841—852. 1925.
- (3): Serological studies on the blood of the primates. II. The blood groups in anthropoid apes. Journ. of exp. med. Bd. 42, Nr. 6, S. 853—862. 1925.
- (4): Serological studies on the blood of the primates. III. Distribution of serological factors related to human isoagglutinogens in the blood of lower monkeys. Journ. of exp. med. Bd. 42, Nr. 6, S. 863—872. 1925.
- (5): Serological observations on the relationship of the bloods of men and the anthropoid apes. Science Bd. 61, Nr. 1584, S. 492—493. 1925.
- Landsteiner, K. and James van der Scheer (1): Serological examination of a species-hybrid. I. On the inheritance of species-specific qualities. Journ. of immunol. Bd. 9, Nr. 3, S. 213—219. 1924.
- (2): Serological examination of a species-hybrid. II. Test with normal agglutinins. Journ. of immunol. Bd. 9, Nr. 3, S. 221—226. 1924.
- (3): On the specificity of agglutinins and precipitins. Journ. of exp. med. Bd. 40, Nr. 1, S. 91—107. 1924.
- (4): On the antigens of red blood corpuscles. The question of lipoid antigens. Journ. of exp. med. Bd. 41, Nr. 3. 1925.
- (5): On the antigens of red blood corpuscles. II. Flocculation reaction with alcoholic extracts of erythrocytes. Journ. of exp. med. Bd. 42, Nr. 2, S. 123—142. 1925.
- Landsteiner, van der Scheer and Witt: Group specific flocculation reactions with alcoholic extracts of human blood. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 22, S. 289—291. 1925.
- Landsteiner, K. and Dan H. Witt (1): Observations on human isoagglutinins. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 21, Nr. 7, S. 389—392. 1924.
- (2): Observations on the human blood groups. Journ. of immunol. Bd. 11, Nr. 3. 1926.
- Lacey: Disturbance of isohemagglutinins in blood of three fatal cases of bacteremia. Atlantic med. journ. Bd. 26, S. 613. 1923.
- Laffont et Gaujoux: Recherches sur l'agglutination des globules sanguins avec le serum maternel et fœtal. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 730. 1923.
- Lamer: Zur Hämagglutininforschung. Klin. Wochenschr. Bd. 47, Nr. 30, S. 1477. 1925.
- Lattes, L. (1): Die Individualität des Blutes. Übers. von Schiff. Berlin: Julius Springer 1925.
- (2): La dimostrazione biologica della paternità. Rif. med. Bd. 39, S. 169—172. 1923.
- (3): Sull'accertamento dei gruppi sanguigni quale metodo pratico per prevenire accidenti della trasfusione. Arch. ital. di chir. Bd. 12, S. 27—34. 1925.
- (4): Sui fattori dell'isoagglutinazione nel sangue umano. Haematologica Bd. 2, H. 3, S. 403—406. 1921.
- (5): Echte Hämagglutination und Pseudoagglutination in bezug auf die Bluttransfusion. Klin. Wochenschr. Jg. 2, H. 26, S. 1219. 1923.
- Lattes, L. et S. Cavazzuti: Sur l'existence d'un troisième élément d'isoagglutination. Journ. of immunol. Bd. 9, Nr. 5, S. 407—429. 1924.
- Lattes (1): Sull'applicazione pratica della prova di agglutinazione per la diagnosi specifica e individuale del sangue umano. Arch. di antrop. ceim. e med. leg. Bd. 34, S. 310. 1913.
- (2): Sulle specificità individuale della reazione precipitante. Riv. di med. leg. Bd. 5, S. 1. 1915.
- (3): L'individualità del sangue umano e la sua dimostrazione medico legale. Arch. di antrop. crim. e med. leg. Bd. 36, S. 4—5. 1915; Arch. ital. di biol. Bd. 64, S. 3. 1915.
- (4): Due casi pratici di diagnosi individuale del sangue umano. Arch. di antrop. crim. e med. leg. Bd. 37, S. 3. 1916.
- (5): Sulla tecnica della prova di isoagglutinazione per la diagnosi individuale del sangue. I. Giorn. di acad. med. Torino Bd. 84. 1921.
- (6): Sulla proprietà emopimplante dei sieri umani (1—2).<sup>^</sup> Boll. d. reale accad. med. Peloritana 1921/22; Haematologica 1924,



- Lattes (7): Sull' autoagglutinazione del sangue. *Haematologica* Bd. 3, Nr. 1. 1922.
- (8): Le diagnostic individuel des tache de sang. *Ann. de méd. lég. et criminel* 1923, Nr. 5.
- Laumaunier: Détermination et applications des groupes sanguins. *Rev. de chimothérap. et de méd. gén.* 1923, Nr. 4.
- Lazarević, M., et Zborowski: Sur la perméabilité sélective du placenta. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. (im Druck)*.
- Learmonth (1): Human blood grouping. *Glasgow med. journ.* Bd. 101, S. 116. 1924.
- (2): The inheritance of specific iso-agglutinines in human blood. *Journ. of genetics* Bd. 10, S. 141—149. 1920.
- Lecha - Marzo y Piga: Algunos experimentos sobre la diferencia medicolegal de la sangre de diversos individuos. *Rev. criminol. psiq. y med. leg.* Bd. 1, S. 668. 1914.
- Levine and Segall: Posttransfusion reactions alterations in blood after other anesthesia and after blood transfusion. *Ling., gynec. and obstetr.* Bd. 35, S. 313—319. 1922.
- Lewin, Ph. and J. Mabee: A dangerous universal donor detected by the direct matching of bloods. *Journ. of immunol.* Bd. 8, Nr. 6. 1923.
- Lewis and Henderson: The racial distribution of iso-haemagglutination groups. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 79, S. 1422—1424. 1922.
- Ljachovetzky: Russischer Mikrobiologenkongreß 1923. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1924, Nr. 17, S. 557.
- Liang, Backiang: Neue Untersuchungen über Isohämagglutinine bei den Chinesen, insbesondere die geographische Änderung des Hämagglutinationsindex. *Arch. f. Hyg.* Bd. 94, H. 1/2, S. 93—104. 1924.
- Li Chen Pien: Investigation on „cold“ or autohemagglutination. *Journ. of immunol.* Bd. 11, Nr. 4. 1926.
- Li - Chi - Pan: A study of fifteen hundred chinese blood groups. *Nat. med. journ. China* Bd. 10, S. 252. 1924.
- Lindemann: Über Blutüberpflanzung in der Geburtshilfe und Gynäkologie. *Münch. med. Wochenschr.* 1919, S. 285.
- Lui and Wang: Iso-agglutination tests on one thousand chinese bloods. *Nat. med. journ. China* Bd. 6, S. 118—120. 1920.
- Lucas - Dearnig - Hoobler: Blood studies in the new-born. *Amer. med. assoc.* Bd. 77, Nr. 3. 1921.
- Lynch: Factors affecting blood grouping and transfusion. *Texas state med. journ.* Bd. 19, S. 298. 1923.
- Mc-Dowell and Hubbard: On the absence of iso-agglutinins in mice. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Bd. 20, S. 93—95. 1922.
- McEney, E. T., A. C. Irvy and C. E. Pechon: On the presence of isoagglutinins in the blood of dogs. *Amer. journ. of physiol.* Bd. 68 I, S. 133—134. 1924.
- McQuarrie, Irvine: Isoagglutination, in new-born infants and their mothers. A possible relationship between interagglutination and the toxemias of pregnancy. *Bull. of the Johns Hopkins hosp.* Bd. 34, Nr. 384, S. 51—59. 1923.
- Mackenzie, G.: The auto-hemolysin of paroxysmal hemoglobinurie. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Bd. 22, S. 276. 1923.
- Maltaner and Johnston: Agglutinative and hemolytic action of calfserum on cells. *Journ. of immunol.* Bd. 6, S. 263—271. 1921.
- Manoiloff, O.: Eine chemische Blutreaktion zur Rassenbestimmung beim Menschen. *Münch. med. Wochenschr.* 1925, Nr. 51.
- Manuila: Recherches sero-anthropologiques sur les races en Roumanie par la méthode de l'isohémagglutination. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 90, Nr. 14, S. 107. 1924.
- Manuila et Popoviciu: Recherches sur les races roumaine et hongroise en Roumanie par l'isohémagglutination. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 90, Nr. 7, S. 542 bis 543. 1924.
- Marcialis: Immodificabilità dei gruppi sanguini. *Rinascenza med.* Bd. 1. 1924.
- Marini: Le isoagglutinine et la diagnosi individuale del sangue umano. *Tesi di Roma* 1922. *Folia med.* Bd. 22, S. 853. 1924.
- Martin et Roचाix: Un cas de dépenage criminel. *Recherches sur l'origine individuelle des taches de sang par la méthode de l'isoagglutination.* *Ann. de méd. lég.* Bd. 5, S. 1. 1925.

- Matsuda: Nihon-Byorgakkai-Zasshi Bd. 12, S. 351. 1922.
- Auto and iso-hemoagglutinations in rabbits. Japan med. world. Bd. 6, Nr. 1, S. 4—8 1926.
- Matubara: Blutgruppen bei den Japanern. Japan. journ. of surg. Bd. 21, S. 443. 1920.
- Mayer, A.: Über die biologische Einheit zwischen Mutter und Kind. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 64, S. 131. 1923.
- Meyer und Ziskoven: Über die Konstanz der agglutinatorischen Bluttypen des Menschen und die praktische Bedeutung der Bluttypenbestimmung. Med. Klin. Bd. 19, S. 91. 1923.
- Michon, P.: Sur les variations quantitatives de l'isohémagglutination et les infections aux schèmes de Mosse. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 92 I, S. 37—39. 1925.
- Mino, P. (1): Hémothérapie et crise hémoclasique. Presse méd. 1923, Nr. 90.
- (2): Ricerche sulla modificabilità dei gruppi sanguigni. Rif. med. Bd. 39, S. 75—78. 1923.
- (3): Gruppi sanguigni di isolisi nell'uomo. Rif. med. Jg. 40, Nr. 6. 1924.
- (4): Quanti sono i gruppi sanguigni umani? Rif. med. Jg. 39, Nr. 17, S. 386—389. 1923.
- (5): Sulla esistenza di un fattore letale nella trasmissione ereditaria dei gruppi sanguigni. Arch. di antropol. crim. psichiatr. e med. Bd. 43. 1923.
- (6): Contributo alla conoscenza dell'emoimpilamento nell'uomo. Rif. med. Jg. 39, Nr. 21. 1923.
- (7): Incompatibilità biologiche nella trasfusione di sangue nell'uomo e modo di riconoscerle. Minerva med. Jg. 3, Nr. 12. 1923.
- (8): Sulla conservazione delle proprietà isoagglutinabili dei globuli rossi nell'uomo. Rif. med. Jg. 39, Nr. 1. 1923.
- (9): Sull'autoagglutinazione da trasfusioni ripetute. Giorn. de clin. med. 1923, H. 15.
- (10): La distribuzione dei gruppi sanguigni in Italia. Arch. di antropol. crim. psichiatr. e med. Bd. 42. 1923.
- (11): Isolytische Blutgruppen beim Menschen. Gruppi sanguigni di isolisi nell'uomo. Rif. med. Jg. 40, Nr. 5, S. 101—103. 1924.
- (12): Über die angebliche Existenz von mehr als zwei Isoagglutininen im menschlichen Blute. Münch. med. Wochenschr. Jg. 71, Nr. 33, S. 1129—1130. 1924.
- (13): Einiges über Konstitutionslehre und serologische Forschung. Dtsch. med. Wochenschrift Jg. 50, Nr. 45, S. 1533—1536. 1924.
- (14): La panemoagglutinina del sangue umano. Policlinica Jg. 31, H. 12, S. 1355—1359. 1924.
- (15): Ricerche sull'autoagglutinazione dei globuli rossi nell'uomo. Policlinico, sez. med. Bd. 30, S. 11. 1923; Bd. 31, S. 65. 1924.
- (16): Sulla pretesa esistenza di tre o più isoemagglutinine specifiche di gruppo nel sangue umano. Giorn. di biol. e med. sper. 1924, H. 12—13.
- (17): Ricerche sull'isoagglutinazione dei globuli rossi nell'uomo. II. Modificazione del potere agglutinante del siero. Giorn. di biol. e med. sper. 1924, H. 12—13.
- (18): L'eredità dei gruppi sanguigni. Policlinico 1924.
- (19): Recherches expérimentales sur la question des groupes sanguins. L'art méd. 1924, Nr. 8.
- (20): Sui rapporti tra panemoagglutinina ed eteroagglutinine del sangue umano. Giorn. di biol. e med. sper. Bd. 2, H. 5. 1925.
- Mino, P. e Canaperia: Sul modo di determinare i gruppi sanguigni. Policlinico, sez. med. Bd. 31, S. 450. 1924.
- Mino, P. e Garlasco (1): I gruppi sanguigni nei gemelli. Minerva med. Jg. 3, Nr. 24. 1923.
- (2): Ricerche sperimentali sulla trasfusione di sangue umano nell'uomo. Arch. per le scienze med. Bd. 46. 1923.
- Mironescu, Th. und S. Stefaney: Beitrag zum Studium der Beziehungen zwischen Blutgruppen und Infektion. Seuchenbekämpfung Bd. 2, H. 2. 1926; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 95, Nr. 21, S. 140.
- Mitomo: Nihon-Naikagakkai-Zasshi 1922, Nr. 67; zit. nach Furu-hata.
- Miyaj: Chiryō-oyobi-Shoho Bd. 46, S. 1475. 1924; Bd. 55, S. 1445. 1924; zit. nach Furu-hata.
- Moreschi: Über die Natur der Isohämolyse der Menschenblutsera. Berlin. klin. Wochenschrift 1903, S. 792.

- Moritsch, Paul: Die Bedeutung der Blutgruppen des Menschen für die Kriminalistik. Arch. f. Kriminol. Bd. 77, H. 2, S. 103—108.
- Moritsch, P. und H. Neumüller: Ein praktischer Behalt zur Aufbewahrung der Testsera für die Blutgruppenbestimmung. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 37, Nr. 28, S. 681—682. 1924.
- Moritsch, Paul: Die gute Wirkung der Bluttransfusion bei einem Fall von Hämophilie und die Blutgruppen, Beziehungen in einer hämophilen Familie. Wien. klin. Wochenschrift Nr. 29, S. 842. 1926.
- Moss: Studies on iso-agglutinins and isohemolysins. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 21, S. 63—70. 1910.
- Mouzon: Recherches récentes sur les groupes sanguines. Presse méd. Bd. 31, S. 541. 1923.
- Nakajima: Nihon-Biseibutsugakkai-Zasshi Bd. 17, Nr. 10, S. 1595. 1922.
- Nanba: Über die künstliche Erzeugung des Autohämolysins. Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 15.
- Netter: Über die physikochemischen Grundlagen der Zellagglutination. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 49, S. 2254.
- Nigg, Clara: A study of the blood groups among the American Indians. Journ. of immunol. Bd. 11, Nr. 4, S. 319—322. 1926.
- Ninomiya (1): Tokoyo-Sjshiushi 1925, Nr. 2423, S. 1241; zit. nach Furuhashi.
- (2): Japan med. world Bd. 151, S. 6. 1915; zit. nach Furuhashi.
- Ninomiya, Yoshishige: Die serologische Blutuntersuchung bei Japanern und Aino. Tohoku journ. of exp. med. Bd. 6, H. 3/4, S. 266—277. 1925.
- Northrop, John H. and Jules Freud: The agglutination of red blood cells. Journ. of gen. physiol. Bd. 6, Nr. 5, S. 603—613. 1924.
- Nürnbergger: Wahrscheinlichkeitsrechnung und Erbanalyse bei gerichtlichen Vaterschaftsgutachten. Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, Nr. 26.
- Oettingen: Untersuchungen über biologische Unterschiede im Verhalten des Blutes. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 1, Nr. 23.
- Ohnesorge, V.: Über Blutgruppenbestimmungen bei Müttern und Neugeborenen. Zentralbl. f. Gynäkol. Jg. 49, Nr. 51, S. 2884—2890. 1925.
- Oppenheim, F. und R. Voigt: Blutgruppenstudien an der Leiche. Krankheitsforschung. (Im Druck.)
- Ottenberg: Transfusion and the question of intravascular agglutination. Journ. of exp. med. Bd. 13, S. 425. 1911.
- Ottenberg, R. (1): Hereditary blood qualities. Medico-legal application of human blood grouping. Journ. of immunol. Bd. 6, Nr. 5, S. 363—385. 1921.
- (2): Medico-legal application of human blood grouping. Second communication. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 78, Nr. 12, S. 873—877. 1922.
- (3): Medico-logical application of human blood grouping. Third communication. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 79, Nr. 26, S. 2137—2139. 1922.
- (4): Medico-legal application of human blood grouping. Journ. of Americ. med. assoc. Bd. 77, S. 682—683. 1921; Bd. 78, S. 873—877. 1922.
- (5): Hereditary blood qualities; statistical considerations. Journ. of immunol. Bd. 8, S. 11. 1923.
- (6): The etiology of eclampsia. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 81, S. 295—297. 1923.
- (7): A classification of human races based on geographic distribution of the blood groups. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 84, Nr. 19, S. 1393—1395. 1925.
- Ottenberg and Epstein: Studies in isoagglutination. Transact. of the New York pathol. soc. Bd. 8, S. 117. 1908.
- Ottenberg and Friedmann: The occurrence of grouping iso-agglutination in the lower animals. Journ. of exp. med. Bd. 13, S. 531—535. 1911.
- Ottenberg, Friedman and Kaliski: Isoagglutination in dog blood. Transact. of the New York pathol. soc. Bd. 11, S. 49. 1911.
- Ottenberg, Kalisky and Friedman: Experimental agglutinative and hemolytic transfusion. Journ. of med. research Bd. 28, S. 141. 1913.
- Ottenberg and Thalhimer: Studies in experimental transfusion. Journ. of med. research Bd. 33, S. 213—229. 1915.

- Ottenberg, R. und Alice Johnson: A hitherto indiscribed anomaly in blood groups. *Journ. of immunserol.* 12, Nr. 1. 1926.
- Oyamada: Osaka Igakkwai Zasshi Bd. 21, Nr. 12, S. 1023. 1922; zit. nach Furuhata.
- Panisset et Verge (1): Sur l'existence des groupes sanguins chez les animaux. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 87, S. 870—872. 1922.
- (2): Les donneurs de sang en médecine vétérinaire. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 174, S. 1649. 1922.
- Pélissier: Etude comparative des lésions du foie et du rein au cours de l'éclampsie puerpérale et des lésions expérimentales provoquées chez le lapin; essai sur la pathogénie de l'éclampsie. Thèse de Montpellier 1924.
- Perroncito: Sul fenomeno della isotossicità del sangue. *Arch. per le scienze med.* Bd. 39 II. 1915; *Arch. ital. di biol.* Bd. 64, S. 96. 1915.
- Peset y Tomas: Les hemoaglutininas normales en medicina legal. *Rev. de criminol. psiq. y med. leg.* Bd. 5, S. 469. 1918.
- Pirie, H.: Bloodtesting preliminary to transfusion with a note on the group distribution among S. A. natives. *Med. journ. of South Africa* Bd. 16, S. 109—112. 1921.
- Pistuddi, Alberta: Sun alcune questioni diguardanti i gruppi sanguigni nel campo ostetrico-gin. *Riv. ital. di ginecol.* Bd. 3, Nr. 42, S. 189. 1925.
- Plüss, H.: Über Isoagglutination im menschlichen Blute und ihre Vererbung. *Schweiz. med. Wochenschr.* Jg. 54, Nr. 24, S. 544—549. 1924.
- Pollitzer: L'isoemolisi nella madre e nel figlio. *Pediatria* Bd. 32, S. 976. 1924.
- Pollitzer e Rapisardi: I gruppi sanguigni negli infanti. *Pediatria* Bd. 32, S. 858. 1924.
- Popovicu (1): Recherches sérologiques sur les races en Roumanie. *Rev. d'anthropol.* 1924, Nr. 4—6.
- (2): Différence dans la structure biologique en Roumanie d'après la situation géographique. Rapport entre les propriétés d'iso-hémagglutination. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 90, Nr. 14, S. 1069. 1924.
- Price - Jones: The quantitative estimation of isohemagglutination. *Journ. of pathol. a. bacteriol.* 27. III. 1924.
- Przesmycki: Recherches sur la transfusion du sang chez les animaux. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 89, S. 1364. 1923.
- Przesmycki, F.: Doświadczenia nad przetaczaniem krwi u zwierząt. *Medycyna doświadczalna i społeczna* 1923, H. 3—4.
- Rech und Wöhlisch: Die Blutgruppen bei Neugeborenen und ihren Müttern. *Naturhistor.-med. Verein, Sitzg. Heidelberg.* 1926. *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 84, Nr. 5, S. 515—521. 1926.
- Richartz: Über das Vorkommen von Isolysinen im Blutserum bei malignen Tumoren. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1909, Nr. 31.
- Richter, L.: Über Isohämagglutination und Blutkörperchensenkung. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 141, H. 1/2, S. 28—32. 1917.
- Robertson, Brown and Simpson: Blood transfusion in children. *Northwest med.* Bd. 20, S. 233—243. 1921.
- Rizzatti: Sulla distibitione dei gruppi sanguigni in alcune province della Val Padana. *Boll. di soc. med. Parma* 1924, Nr. 3.
- Robertson and Rous (1): Autohemagglutination experimentally induced by the repeated withdrawal of blood. *Journ. of exp. med.* Bd. 27, S. 563. 1918.
- (2): Sources of the antibodies developing after repeated transfusion. *Journ. of exp. med.* Bd. 35, S. 140. 1922.
- Roger: Application médico-légale des groupes sanguins. Discussion de paternité. *Bull. des sciences pharmacol.* 1923, Nr. 2.
- Rohdenberg: The isoagglutinins and isohemolysins of the rat. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. pathol.* Bd. 17, S. 82. 1920.
- Rous and Robertson: Free antigen and antibody circulating together in large amounts (hemagglutinin and agglutininigen in the blood of transfused rabbits). *Journ. of exp. med.* Bd. 27, S. 509. 1918.
- Sandford (1): Isoagglutination groups; diagram showing their interne relation. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 67, S. 808. 1916; *Papers of Mayos clinic* 1916, S. 653.

- Sandford (2): A modification of the Moss method of determining isohemoagglutination groups. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 70, S. 1221. 1918.
- Schiff (1): Über das serologische Verhalten eines Paares eineiiger Zwillinge. Berlin. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 30.
- (2): Zur Kenntnis blutgruppenspezifischer Antigene und Antikörper. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 16, S. 679.
- (3): Kapitel „Agglutination“ in Openheimers Handb. d. Biochemie, 2. Aufl. 1924, Bd. 5, S. 262.
- (4): Die Blutgruppendiagnose als forensische Methode. Ärztl. Sachverst.-Zeit. 1924, S. 101.
- (5): Die Blutuntersuchungen bei strittiger Vaterschaft in Theorie und Praxis. Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 7, H. 4. 1926.
- (6): Über die ungleiche numerische Beteiligung der Geschlechter an akuten Infektionskrankheiten. Med. Klin. 1924, Nr. 40, S. 1385.
- (7): Über gruppenspezifische Serumpräcipitine. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 16, S. 678 bis 680. 1924.
- (8): Über gruppenspezifische Serumpräcipitine. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 16, S. 678 bis 680. 1924.
- (9): Wie häufig läßt sich die Blutgruppendiagnose in Paternitätsfragen heranziehen? Ärztl. Sachverst.-Zeit. Jg. 30, Nr. 24, S. 231—233. 1924.
- (10): Über gruppenspezifische Isoopsonine im menschlichen Serum. Med. Klin. 1925, Nr. 33.
- (11): Person und Infekt in: Biologie der Person, herausg. v. Brugsch und Levy. Urban u. Schwarzenberg 1926.
- Schiff: Blutgruppenverteilung in der Berliner Bevölkerung. Klin. Wochenschr. Nr. 36. 1926.
- Schiff und Adelsberger: Über blutgruppenspezifische Antikörper und Antigene. Mitt. I. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 40, H. 4/5, S. 335, 367. 1924.
- Schiff, F. und Hübener: Quantitative Untersuchungen über die Empfindlichkeit menschlicher Erythrocyten für Isoagglutinine. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 45, H. 2, S. 207—222. 1925.
- Schiff und Ziegler: Blutgruppenformel in der Berliner Bevölkerung. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 24.
- Schiff und Mendlovicz: Quantitative Untersuchungen über Isoagglutinine mit besonderer Berücksichtigung der Leukämie. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 48, S. 1. 1926.
- Schneider (1): Über das Verfahren der Transfusion. Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, Nr. 13.
- (2): Die Voraussetzung und Technik für eine gefahrlose Bluttransfusion mit Untersuchungen über die Hämagglutination. Arch. f. Gynäkol. Bd. 124, H. 1. 1925.
- (3): Zur Abgrenzung der Agglutination von der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 30.
- (4): Untersuchungen über den Isoagglutiningehalt im Menschenblut. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 36, S. 153. 1923.
- (5): Diskussion zu Nather. Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 428.
- Schneider, Georg Heinrich: Weitere Beiträge zur Isohämagglutination (mit Eklampsiebefunden). Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 50, S. 2382—2387. 1925.
- Schneider, P.: Untersuchungen über den Isoagglutiningehalt im Menschenblut. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 36, H. 1, Nr. 1/3, S. 153, 163. 1923.
- Schultz: Isohämolysine und Isohämagglutinine beim Kaninchen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 84, S. 5552. 1905.
- Schütz, F. und E. Wöhlisch (1): Bedeutung und Wesen von Hämagglutination und Blutgruppenbildung beim Menschen. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 36, S. 1614—1616. 1924.
- (2): Untersuchungen und Beobachtungen über Blutgruppen beim Menschen. Mitt. II. Studien zur physikalischen Chemie der Isohämagglutination. Zeitschr. f. Biol. Bd. 82, H. 3, S. 265—277. 1924.
- Schütze (1): Haemagglutination and its medico-legal bearing with observations upon the theory of iso-agglutinins. Brit. journ. of exp. pathol. Bd. 2, S. 26—33. 1921.
- Schwarz: Beiträge zur Kenntnis der Isoagglutinine im Pferdeblut. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 48, Heft 1. 1926.

- Shattock: Chromocyte clumping in acute pneumonia and certain other diseases and the significance of the buffy coat in the shed blood. *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Bd. 6, S. 303—314. 1900.
- Shawan: The principles of blood grouping applied to skin grafting. *Amer. Journ. of the med. science* Bd. 157, S. 503—508. 1919.
- Siperstein und Kvenberg: Effects of drugs on blood agglutinins. *Amer. Journ. of dis. of childr.* Bd. 26, S. 65. 1923.
- Siracusa: La sostanza isoagglutinabile del sangue e la sua dimostrazione per la diagnosi individuale delle macchie. *Boll. d. reale accad. pelorit. Messina* Bd. 30. 1922; *Arch. di antropol. crim. psichiatr. e med.* 1923.
- Snyder (1): Iso-hemagglutinins in rabbits. *Journ. of immunol.* Bd. 9, Nr. 1. 1924.  
 — (2): Critical tests of blood group inheritance. *Southern med. Surgery* Bd. 86, S. 473—475.  
 — (3): The inheritance of the blood groups. *Genetics* Bd. 9, S. 465—478. 1924.
- Snyder, Laurence H. (1): Human blood groups and their bearing on racial relationship. *Proc. of the nat. acad. of sciences (U. S. A.)* Bd. 11, Nr. 7, S. 406. 1925.  
 — (2): Human blood groups: their inheritance and racial significance. *Amer. Journ. of the physical anthropol.* Bd. 9, Nr. 2, S. 233. April—Juni 1926.
- Snyder, Laurence: Human blood groups. Their inheritance and racial significance. *Americ. Journ. of physical. anthrop.* Bd. 9, Nr. 2. 1926.
- Shirai (1): *Jaikingaku Zasshi* Nr. 321, S. 387. 1922; zit. nach Furuhata.  
 — (2): *Keio-Igaku* Bd. 3, 4. April 1923.
- Sokoloff, N. W.: Die Bedeutung der organspezifischen Immunität und biochemische Struktur des Blutes für die Homotransplantation. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 42, S. 44. 1925.
- Staquet, J.: Contribution à l'étude des iso-agglutinines. *Arch. internat. de méd. exp.* Bd. 2, H. 1, S. 71—96. 1925.
- Steffan (1): Weitere Ergebnisse der Rassenforschung mittels serologischer Methoden. *Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol.* Bd. 15, H. 2, S. 137. 1923.  
 — (2): Weitere Ergebnisse der Rassenforschung mittels serologischer Methoden. *Mitt. d. anthropol. Ges. in Wien* Bd. 41. 1925.  
 — (3): Weitere Ergebnisse der Rassenforschung mittels serologischer Methoden. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* Bd. 29, S. 369. 1925.
- Strassman, G.: Die Bedeutung der Blutgruppenbestimmung für die gerichtliche Medizin. *Klin. Wochenschr.* 1924, S. 184.
- Straszyński, A. (1): Prédi disposition aux maladies cutanées chez les sujets appartenant aux divers groupes sérologiques. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 71, S. 1481. 1924.  
 — (2): Skłonność do pewnych chorób skórnych u osobników różnych grup serologicznych. *Przegląd dermatol.* 3.—4. Jg., 20. 1925.  
 — (3): Über das Ergebnis der Wassermannschen Reaktion innerhalb verschiedener Blutgruppen bei behandelter Lues. *Klin. Wochenschr.* Jg. 4, S. 1962. 1925.
- Streng (1): O Suomen kansan biokemiallinen „rotuindeksi“. *Erikoispainos aikakauskirjasta Duodecim* 1925, Nr. 9.  
 — (2): Isoagglutinatio-ilmion merkitys läketietelle ja antropologialle. *Erikoispainos aikakauskirjasta Duodecim* 1925, Nr. 9.
- Sucker, W.: Die Isohämagglutinine des menschlichen Blutes und ihre rassenbiologische Bedeutung. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 162, H. 3/4, S. 482—492. 1924.
- Swift: Isoagglutination in children. *Med. Journ. of Australia* 1921, S. 483.
- Szymanowski, Z., St. Stetkiewicz et B. Wachler: Les groupes sérologiques dans le sang du porc et leur relation avec les groupes du sang humain. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 94, Nr. 3, S. 204—205. 1926.
- Tebbutt: Comparative isoagglutinin index of Australian aborigines and Australians. *Med. Journ. Australia* 29. Sept. 1923.
- Tebbutt and Mc Connel (1): On human iso-haemagglutinins, with a note on their distribution among some Australian aborigines. *Med. Journ. of Australia* 25. Febr. 1922  
 — (2): Human iso-haemagglutinins their distribution among some Australian aborigines. *Med. Journ. of Australia* Bd. 1, S. 201—208. 1922.

- Takanouchi: Jeikai-Geppo Nr. 415, Sept. 1916; Kaigun-Gunikai-Kaiho Nr. 13. 1916; zit. nach Furuhashi.
- Toda: The relationship of the blood platelets and red corpuscles an attempt to group human platelets with red-cell grouping sera. Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 26, S. 303. 1923.
- Todd and White (1): On the recognition of the individual by haemolytic methods. Proc. of the roy. soc. Bd. 82, S. 416. 1910.
- (2): On the haemolytic immune isolysins of the ox and their relation to the question of individuality and blood relationship. Journ. of hyg. Bd. 10, S. 185. 1910.
- Togunova: Ein Fall von Autoagglutination. Klinitscheskaja medicina Bd. 2, S. 10. 1922.
- Toki: Kokkaigakkai-Zasshi Nr. 430, S. 579. 1922.
- Travlos: Etude sur l'incompatibilité sanguine entre la mère et le foetus et ses rapports avec la toxémie gravidique. Thèse de Paris 1924.
- Unger: Precautions necessary in the selection of a donor blood transfusion. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 76, S. 9—12. 1921.
- Upcott: Isohemolysis in malignant diseases. Lancet 1910, S. 795.
- Verdier: Contribution à l'étude de la différenciation individuelle du sang. humain. Thèse de Toulouse 1906.
- Verhoef: Het verschijnsel der iso-hämagglutinatie en de anthropologische beteekenis daarvan. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk., 1. u. 2. Hälfte Jg. 68, H. 10. 1924.
- Verzar: Neue Untersuchungen über Isohämagglutinine. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 19.
- Verzar und Weszeczky: Rassenbiologische Untersuchungen mittels Isohämagglutininen. Biochem. Zeitschr. Bd. 126, H. 1—4. 1921.
- Vincent: A rapid macroscopic agglutination test for blood groups and its value in testing donors for transfusion. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 70, S. 1219. 1918.
- Vogel, W. L.: A method of blood grouping where only one known group is available. Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 11, Nr. 4, S. 386—387. 1926.
- Vorschütz, J. (1): Worauf beruht das Wesen der einfachen wie der Gruppenhämagglutination und die verschiedene Ladung der roten Blutkörperchen? Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 96, S. 383. 1923.
- (2): Zur Frage der gruppenweisen Hämagglutination und über die Veränderungen der Agglutinationsgruppen durch Medikamente, Narkose und Röntgenstrahlen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 94, S. 459. 1922.
- (3): Verschiedene Hämagglutinationsbilder bei Ikterusfällen und ihre Deutung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 95, S. 235. 1922.
- Wagner: Krowianyje grupy. Vračebnoe delo 1924, Nr. 20—23.
- Walsh: The blood interrelationship of horses, asses, asses and mules. Journ. of immunol. Bd. 9, S. 49—55. 1924.
- Walsh, L. S. N. (1): Hemagglutination in horses. Journ. of immunol. Bd. 9, Nr. 1, S. 57—73. 1924.
- (2): The blood interrelationship of horses, asses and mules. Journ. of immunol. Bd. 9, Nr. 1, S. 49—55. 1924.
- Warrington, Yorke: Autoagglutination of red blood cells in trypanosomiasis. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 4, Nr. 4 (nach Weinberg e Jonesco Mihaiesti: Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 83, S. 238. 1911).
- Wassing und v. Raamsdonk: Isohämagglutinine bei Krebskranken. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 19, S. 2001. 1923.
- Weart, Warrens, Ames: Lebensdauer der transfundierten Blutkörperchen. Arch. of internat. med. Bd. 29, S. 527. 1922.
- Weichardt: Der Nachweis individueller Blutdifferenzen. Hyg. Rundschau Bd. 13, S. 756. 1903.
- Weinberg et Jonesco Mihaiesti: Hémagglutinines et hémolysines du sérum humain. Traité du Sang de Gilbert et Weinberg II. Paris 1921.
- Weil, E. et P. Isch - Wall: Hémagglutinines des divers liquides organiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 173. 1923.
- Weil, E. et M. Lamy: Sur une cause d'erreur dans la détermination des groupes sanguins due au vieillissement des sérums-étalons. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Jg. 40, Nr. 21, S. 859—861. 1924.

- Weitzner, Göza: Hämagglutiningehalt des Blutserums Carcinomkranker. *Med. Klin.* Nr. 52, S. 1960. 1925.
- Weszecky: Untersuchungen über die gruppenweise Hämagglutination beim Menschen. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 107, H. 4—6. 1920.
- Wichmann, E. und H. Paal: Über Blutgruppen der Kölner Bevölkerung. *Münch. med. Wochenschr.* 1926, Nr. 1, S. 606.
- Widal, Abrami et Brulé: Autoagglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 64, S. 655. 1908.
- Williams, E. C. Pilman: Incompatible blood grouping and their possible connection with pregnancy toxemias. X. internat. Congr. Physiol. Edinburgh 1923.
- Williams and Patterson: The agglutination of human red corpuscles by horses-serum. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 70, S. 1754—1755. 1918.
- Wilmer, Al.: Maternal and fetal blood in the late toxemia of pregnancy. *Bull. of J. Hopkins Hospital* Bd. 38, S. 217. 1926.
- Wiltshire: An investigation into the causes of rouleaux formation by human red blood corpuscles. *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Bd. 17, S. 282. 1912/13.
- Wöhlisch, E.: Untersuchungen über Autohämagglutination, d. h. die gruppenmäßige Agglutination menschlicher Erythrocyten durch Menschenserum. *Verhandl. d. physikal-med. Ges. Würzburg.* Bd. 49, Nr. 3, S. 125—128. 1924.
- Wolff, E.: Proof of paternity. *Hygiea* Bd. 86. 1924.
- Zetterman, Yngoe und Ernst Wildner: Isoagglutination in new-born infant and their mother. *Acta gynecol. scandinav.* Bd. 3, H. 2, S. 122—133. 1924.
- Zimmermann: Untersuchungen über die Häufigkeit des Auftretens von Isoagglutininen und Isohämolysinen im Hinblick auf die Bluttransfusion. *Zentralbl. f. Gynäkol.* Bd. 44, S. 1146—1151. 1920.



# VI. Der Stand der ätiologischen Krebsforschung.

Von

Carl Lewin-Berlin.

Inhalt.		Seite
A. Einleitung: Krebsforschung und Immunobiologie . . . . .		514
B. Theorien der Geschwulstbildung und ihre experimentelle Begründung		516
I. Cohnheims Embryonaltheorie. Die Experimente von Askanazy, v. Meyenburg, Wereschinsky. Kellings Krebsstheorie . . . . .		517
II. Ribberts Krebsstheorie . . . . .		524
III. Die Entstehung maligner Geschwülste durch Reizungsvorgänge (R. Virchow). Exogene Faktoren der Geschwulstbildung . . . . .		525
1. Physikalische Reize mechanischer Art. Kieselgurtumoren. Tumoren durch Haferfütterung . . . . .		525
2. Licht und Wärme als Ursache von bösartigen Tumoren . . . . .		529
3. Röntgen- und Radiumkrebs . . . . .		530
4. Chemische Reize als Ursache von Krebs . . . . .		532
a) Klinische Beobachtungen über die Entstehung maligner Geschwülste durch chemische Reize . . . . .		532
b) Experimentelle Erzeugung maligner Geschwülste durch chemische Substanzen (Teer, Ruß, Arsen usw.) . . . . .		537
Der Teerkrebs S. 538. — Die Lokalisation des Teerkrebses. Entstehung von Teersarkom und Melanom. Verhalten verschiedener Tierarten gegen carcinogene Substanzen S. 542. — Das krebsbildende Agens im Teer. Andere krebs erzeugende Substanzen S. 544. — Begünstigung und Hemmung der Teerkrebsbildung. Biologie der Teerwirkung. Örtliche oder allgemeine Wirkung des Teers? S. 547.		
5. Experimentell erzeugte histologisch neuartige maligne Geschwülste nach homöoplastischen und heteroplastischen Tumorimpfungen . . . . .		552
a) Entstehung neuartiger Tumoren nach Impfung artgleicher Tiere (homöoplastische Impfung). . . . .		552
b) Die Entstehung maligner Geschwülste nach Impfung von Tumorzellen auf artfremde Tiere (heteroplastische Impfung) . . . . .		555
Gelungene Transplantation von malignen Tumoren auf artfremde Individuen S. 556. — Die Bildung neuer Tumoren aus den Zellen des geimpften Tieres nach der Übertragung von Tumorzellen auf artfremde Tiere S. 558.		
6. Parasiten als Ursache maligner Geschwülste . . . . .		565
a) Makroskopische Parasiten als Ursache von Tumoren. Die Experimente von Fibiger und Bullock und Curtis . . . . .		566
b) Mikroskopische Parasiten als Ursache maligner Geschwulstbildungen. Isolierung von Mikroparasiten aus malignen Tumoren und experimentelle Erzeugung von Tumoren mit diesen Parasiten . . . . .		569
Der Pflanzenkrebs S. 572. — Vorkommen von Tumofaciens-ähnlichen Bacillen in menschlichen und tierischen Geschwülsten. Experimentell mit diesen Bakterien erzeugte Tumoren. Andere carcinogene Mikroorganismen S. 574. — Krebs und invisibles Virus S. 577.		

	Seite
C. Die endogenen Faktoren der Geschwulstbildung (Konstitution, Disposition, angeborene und erworbene Immunität) . . . . .	594
a) Die Frage der Erbllichkeit des Krebses . . . . .	596
b) Endokrine Drüsen und Tumorbildung . . . . .	599
c) Die Altersdisposition . . . . .	602
d) Art- und Rasseneinflüsse . . . . .	603
e) Gewebs- und Zelldisposition . . . . .	605
f) Einfluß der Ernährung auf die Krebsempfänglichkeit . . . . .	607
g) Biochemische Grundlagen der Krebsdisposition . . . . .	611
h) Die Immunitätserscheinungen bei malignen Geschwülsten . . . . .	615
D. Das Wesen der Reizwirkung . . . . .	632
a) Morphologische Zellveränderungen . . . . .	635
b) Biochemische Zellveränderungen . . . . .	637
E. Schlußbetrachtungen . . . . .	643
Literatur . . . . .	644

## **A. Einleitung: Krebsforschung und Immunobiologie.**

Die Entwicklung, welche die Krebsforschung in den letzten 20 Jahren genommen hat, zeigt uns deutlich, daß sowohl die rein theoretischen wie die praktischen Seiten des Krebsproblems immer inniger in Beziehung treten zu denjenigen Fragen, welche das Arbeitsgebiet der Immunitätswissenschaft im weitesten Sinne bilden. Dabei sei gleich bemerkt, daß für unsere folgenden Ausführungen der Begriff „Krebs“ für alle malignen Neubildungen Geltung hat, daß für unsere Betrachtungen also nicht eine einzelne Tumorart und deren anatomische Struktur die Grundlage bildet, sondern daß die Fragen der Ätiologie, der Diagnostik und Therapie des Krebses zugleich diejenigen aller anderen malignen Geschwülste darstellen.

Daß die spezifische Diagnostik der malignen Geschwülste ein Sondergebiet der Immunitätslehre und ihrer Methoden geworden ist, ist eine Selbstverständlichkeit. Daß auch die Immuno- oder Chemotherapie der Tumoren zur Immunobiologie gehören, bedarf ebenfalls keiner weiteren Erörterung. Aber selbst die Strahlentherapie gewinnt heute, da eine rein lokale Wirkung der Bestrahlung auf die Krebszellen nicht mehr ausschließlich angenommen wird und die Erfolge der Röntgen-Radiumbestrahlung wesentlich auch auf Allgemeinwirkungen zurückgeführt werden, als eine Reizkörpertherapie Beziehungen zur Immunobiologie. Viel geringer war bis vor wenigen Jahren die Verknüpfung der Immunitätswissenschaft mit der Ätiologie der malignen Geschwülste. Der ganz selbstverständliche Zusammenhang zwischen Immunitätsforschung und Bakteriologie, den wir von den Infektionskrankheiten her kennen, fiel, so schien es, bei den malignen Tumoren ganz weg. Ein Erreger kam für die malignen Geschwülste, so wurde immer behauptet, nicht in Frage. Nur so viel lehrte der Fortschritt der experimentellen Krebsforschung, daß alle malignen Geschwülste in ihrer Entstehung auf einen einheitlichen Vorgang zurückzuführen sind, auf einen chronischen Reiz, der irgendwo irgendwelche Körperzellen trifft. Der Beweis, daß ein solcher Reiz auch durch Parasiten hervorgerufen werden kann, ließ die ersten

Beziehungen des malignen Wachstums mit der Parasitologie entstehen, und die Ergebnisse der Forschung gerade in den letzten Jahren haben erwiesen, daß diese Beziehungen viel inniger und umfangreicher sind, als wir noch vor kurzem anzunehmen wagten. Immerhin aber gab es Tumoren, bei welchen nur schwer an eine parasitäre Ätiologie gedacht werden konnte. Es waren jene malignen Neubildungen, die wir willkürlich durch chemische oder physikalische Ursachen im Experiment entstehen sahen und andere, die wir schon immer klinisch als Folgen solcher unbelebten chronischen Reize betrachtet haben, die nur schwer in Beziehung zu bringen waren zur Parasitologie. Die Tatsache aber, daß in allerjüngster Zeit die Entstehung aller malignen Geschwülste durch ein invisibles Virus von ernsthaft zu nehmenden Forschern auf Grund beachtlicher experimenteller Untersuchungen behauptet wird, läßt auch hier neue Gesichtspunkte auftauchen und Beziehungen zwischen ätiologischer Geschwulstforschung und Immunitätswissenschaft ergeben sich, die bis vor kurzem als Spekulation und kühne Hypothese kaum angedeutet werden durften. Man sollte es aber endlich aufgeben, auf Grund theoretischer Vorstellungen ein „Niemals“ oder „Unmöglich“ in der Wissenschaft zu behaupten. Wir haben gerade in der experimentellen Krebsforschung schon so viele Überraschungen erlebt, daß wir nunmehr der Forschung und dem Experiment und nicht der Theorie das letzte Wort überlassen wollen.

Wenn es sich aber herausstellen sollte, daß ein einheitlicher Krebserreger nicht existiert, wenn als Ergebnis unserer Arbeiten lediglich die Tatsache resultieren sollte, daß der zur Krebsbildung führende Reiz durch die allerverschiedensten Vorgänge bedingt sei, von denen wir heute schon eine Reihe kennen und zu denen morgen neue hinzutreten können, selbst dann hätten wir Beziehungen der ätiologischen Krebsforschung zu den Problemen der Immunitätswissenschaft in Hülle und Fülle. Es bliebe die Frage zu klären, warum dieser oder jener Reiz in dem einen Körper eine maligne Geschwulst entstehen läßt, in dem anderen aber nicht, ein Problem, welches die angeborene Immunität gegen die bösartige Geschwulst bzw. die angeborene Disposition für eine maligne Wucherung berührt. Wir kennen aus der experimentellen Krebsforschung weiter die Tatsache, daß selbst das Hineinbringen bösartiger Zellen von größter Wachstumsenergie in einen Körper durchaus nicht genügt, um hier das Entstehen des bösartigen Tumors zu gewährleisten. Der Körper verfügt über natürliche Abwehrkräfte nicht nur gegen die zur Umwandlung normaler Zellen zu Krebszellen führenden Vorgänge, sondern auch gegen das Weiterwuchern und die Fortentwicklung von Krebszellen selbst. So sehen wir, die Frage der Krebsätiologie steht in engstem Zusammenhange mit den immunobiologischen Prozessen, die sich im normalen Körper sowohl wie in dem einmal erkrankten Organismus abspielen. Sie bedeuten den endogenen Faktor der Krebsentstehung gegenüber dem exogenen Faktor der Reizbildung, als deren gemeinsames Produkt wir die maligne Geschwulst anzusehen haben. Daß diese Beziehungen auch für die Diagnostik und Therapie der malignen Neubildungen von Bedeutung sind, haben wir schon erwähnt. Wir haben sie an dieser Stelle mehrfach auseinandergesetzt. Seit meinem letzten Berichte 1911 sind so bedeutsame Fortschritte in der Krebsforschung gemacht worden, daß eine unserem heutigen Wissen entsprechende Darstellung sich von selbst rechtfertigt.

## B. Die Theorien der Geschwulstbildung und ihre experimentelle Begründung.

Die Anschauungen über die Entstehung der malignen Geschwülste haben von Zeit zu Zeit gewechselt. Ihre Zahl im einzelnen ist nicht gering, und auch heute noch wird in jedem Jahre eine neue Krebstheorie geboren. Ich werde mich mit ihnen allen nur insoweit beschäftigen, als sie durch experimentelle Versuche gestützt werden können. Nachdem wir wissen, daß es möglich ist, im Experiment willkürlich bösartige Tumoren zu erzeugen, müssen wir verlangen, daß jede Krebstheorie ihre Berechtigung durch das Experiment beweist. Gelingt ihr das nicht, so müssen wir sie ablehnen. Das haben diejenigen sehr wohl begriffen, welche die bekanntesten Theorien von den Ursachen des Krebses aufgestellt haben, und darum hat es auch von jeher schon eine experimentelle Geschwulstforschung gegeben, die sich bemühte, die jeweils neu aufgestellte Krebstheorie durch entsprechende Experimente zu stützen. Diese experimentelle ätiologische Geschwulstforschung lag lange Zeit in den Händen der pathologischen Anatomie, zu deren Arbeitsgebiet die Lehre von den bösartigen Geschwülsten ausschließlich zu gehören schien. Das hat von selbst dazu geführt, daß eine gewisse Einseitigkeit der Auffassung vom Wesen der bösartigen Geschwülste aufgekommen ist, eine Einseitigkeit, von der sich nur wenige Pathologen freigemacht haben. Denn im allgemeinen wurde das ganze ätiologische Krebsproblem lediglich vom Standpunkte der Morphologie und der Histogenese aus betrachtet. Das hatte anfangs seine Berechtigung, nachdem eben erst Virchow die anatomischen Grundlagen der Lehre von den malignen Tumoren geschaffen hatte. Es galt, die histologische Unterscheidung der verschiedenen Geschwulstformen untereinander durchzuführen, anatomische Kriterien der Bösartigkeit gegenüber gutartigen Tumoren zu finden, ihre Entstehung aus den verschiedenen Geweben zu verfolgen, die Art und Weise ihres Wachstums, die Verbreitung der Metastasen und ihre Entwicklung an den verschiedenen Körperstellen aufzuklären. Als endlich die Bakteriologie auf den Plan trat, war es notwendig, Geschwulstprozesse, als deren Ursache Mikroorganismen erkannt wurden, anatomisch von den bösartigen Tumoren zu trennen. Die bakteriologische Ära brachte es mit sich, daß auch nach belebten Ursachen maligner Tumoren gesucht wurde. Daß sie nicht gefunden wurden, weil weder Mikroskop noch Kulturverfahren mannigfachster Art sie nachweisen konnte, hat zu dem Dogma geführt, daß sie nicht da sein können, und daß zwischen Tumoren, deren Erreger gefunden wurde, und den malignen Tumoren ganz prinzipielle Scheidungen gemacht werden mußten. Wieweit das auch heute noch berechtigt ist, davon werden wir noch zu sprechen haben. Daß nun aber bei der mikroskopischen Untersuchung der malignen Geschwulst eine Ursache nicht gefunden wurde, ganz im Gegensatz zu den meisten der sog. Infektions- und Granulationsgeschwülste, hat dazu geführt, daß man dauernd eine Erklärung der Ätiologie der bösartigen Tumoren auf anderem Wege suchte.

Die bekanntesten dieser Erklärungen der Ursachen der malignen Neubildungen bilden die Theorien von R. Virchow, von Cohnheim und Ribbert. R. Virchow hat die Lehre aufgestellt, daß die malignen Tumoren einer chronischen Reizung von normalen Zellen ihre Entstehung verdanken. Danach ist die maligne Geschwulst ein örtliches Übel, ein Produkt von außen kommender irritativer

Prozesse auf das normale Gewebe, wobei aber eine lokale Prädisposition des Gewebes eine große Rolle spielen kann. Diese lokale Prädisposition wird nur dort am ausgiebigsten wirken, wo die günstigsten örtlichen Bedingungen für die Reizung gegeben sind oder wo sich diese am häufigsten wiederholen. Das sind bestimmte Stellen der menschlichen Organe, welche durch chemische, mechanische und thermische Ursachen stärker als andere geschädigt werden. Diese Anschauungen R. Virchows erhalten eine gewichtige Stütze in klinischen Erfahrungen über den Einfluß von Reizen auf das Entstehen maligner Tumoren, von denen ich noch ausführlicher sprechen will. Aber es erscheint selbstverständlich, daß die Reiztheorie doch so lange eben nur eine Theorie bleiben mußte, als es nicht gelang, im Experiment durch chronische Reizung einen malignen Tumor zu erzeugen, obwohl gewisse klinische Erscheinungen beinahe den Charakter eines Experimentes trugen. Es mußte daher das Ziel der experimentellen Geschwulstforschung sein, durch entsprechende Versuche am Tier die Richtigkeit der Reiztheorie R. Virchows zu erweisen. Solche Versuche sind nun in großer Zahl angestellt worden. Aber sie blieben bis in die jüngste Zeit hinein sämtlich negativ, und erst in den letzten Jahren sind sie von Erfolg gekrönt worden. Das Versagen aller dieser Experimente ist zweifellos ein wesentlicher Grund dafür, daß die Lehre R. Virchows als unbefriedigend abgelehnt und an ihrer Stelle nach anderen Erklärungen der Geschwulstentstehung gesucht wurde. Von diesen Theorien nenne ich in erster Linie die bekannte Embryonaltheorie von Julius Cohnheim und ihre Erweiterung und Ergänzung durch Ribbert.

### **I. Cohnheims Embryonaltheorie. Die Experimente von Askanazy, v. Meyenburg, Wereschinsky.**

Nach Cohnheim liegt bekanntlich die Ursache für alle malignen Neubildungen in einer angeborenen Anlage. Es werden in einem frühen Stadium der Entwicklung mehr Zellen produziert, als für den Aufbau der einzelnen Teile nötig sind. Von diesem überschüssigen Zellenmaterial werden Teile aus dem Zusammenhange gelöst und bleiben dann bei der weiteren Entwicklung als mehr oder minder ausdifferenziertes Material liegen. Der Zeitpunkt dieser überschüssigen Zellbildung wird von Cohnheim in die Zeit zwischen vollendeter Differenzierung der Keimblätter und der Anlagebildung für die einzelnen Organe verlegt. Daraus erklärt sich die Tatsache, daß die versprengten embryonalen Zellen sich zu besonders gebauten Geschwülsten innerhalb eines anderen Organes entwickeln, nicht aber zu einer allgemeinen Größenzunahme dieses Organes Veranlassung geben. Damit diese versprengten Keime zu Geschwülsten werden, bedarf es einer Gelegenheitsursache. Diese ist bedingt durch eine stärkere Blutzufuhr nach Traumen, Entzündungen usw. Auch Pubertät, Schwangerschaft usw. können durch Änderung der Blutzufuhr zu Geschwulstbildung Veranlassung geben. Jeder embryonale Keim trägt also die Bedingungen des abnormen Wachstums in sich. Im jugendlichen Alter vermögen die Nachbargewebe die Entwicklung der embryonalen Geschwulstanlage zu hemmen, da sie das Ernährungsmaterial für sich verbrauchen. Werden aber im Alter die Widerstandskräfte der Gewebe schwächer, so vermag der embryonale Keim in die Nachbarschaft vorzudringen, und so erklärt sich die Entstehung maligner Tumoren vorwiegend erst im späten Alter.

Auch Entzündungen schwächen die Gewebswiderstände und bilden so die Ursache für die Entstehung von Carcinomen. Es ist also die Malignität der embryonalen Zellen bedingt durch die Verminderung des Gewebswiderstandes, sie liegt nicht im Wesen der Zellen selbst. Je nach dem embryonalen Stadium der Zellen wachsen die aus ihnen sich bildenden Tumoren ungleichmäßig und mit verschiedener Intensität. Als Stütze der Cohnheimschen Anschauungen dienen die klinischen Beobachtungen über maligne Tumoren im frühen Kindesalter, über die aus den Naevi hervorgehenden bösartigen Geschwülste, die Hypernephrome, die branchiogenen Carcinome, die Plattenepithelcarcinome in drüsigen Organen usw. Die Häufigkeit der Carcinome an den Orificien — Auge, Präputium, Rectum, Portio vaginalis, Zunge, Lippe, Kardia, Pylorus — wird so erklärt, daß gerade hier in irgendeinem Stadium der Embryonalzeit Einstülpungen eines Keimblattes, Vereinigungen mit anderen Keimblättern, Trennungen in verschiedene Organe vor sich gehen und daß es dabei besonders leicht zur Abtrennung von Epithelgruppen bzw. zu überschüssigen Bildungen solcher Zellen kommt, aus denen dann später maligne Tumoren werden.

Die Cohnheimsche Embryonaltheorie hat sich im allgemeinen nicht durchsetzen können. Die Mehrzahl der Pathologen lehnt sie ab und läßt sie nur für eine beschränkte Zahl von Tumoren gelten, insbesondere für die Mischgeschwülste, die Teratome. Von Lubarsch, Orth, v. Hansemann, Borst und Albrecht werden triftige Gründe gegen die Anschauung geäußert, daß alle Tumoren aus embryonalen Zellen hervorgehen. Die Geschwulstzellen zeigen Eigenschaften, die ganz verschieden sind von den embryonalen Zellen. Denn embryonale Zellen haben durchaus keine unbegrenzte Wachstumstendenz, sie zeigen vielmehr das Bestreben, zu einem Endstadium der Entwicklung zu gelangen, zu einem Organ zu werden, das den Krebszellen vollkommen fehlt. Alle Einwendungen der Mehrzahl der Pathologen möchte ich hier nicht aufzählen. Ihr Gewicht wird wesentlich unterstützt durch das negative Ergebnis der Experimente, durch Injektion oder Implantation von embryonalen Zellen und Geweben bei Tieren ein malignes Wachstum zu erzeugen. Man hat einzelne embryonale Gewebe in Stückchen oder als Zellemlusion, ebenso embryonale Organe und schließlich den ganzen Embryo in gleicher Weise auf artgleiche oder artfremde Tiere übertragen, um all die Verhältnisse künstlich zu schaffen, die nach Cohnheim und Wilms zur Entstehung maligner Geschwülste führen könnten. Wenn wir alle diese Experimente betrachten, so gelang es zunächst nicht, durch Einspritzungen oder Einpflanzungen von Embryonalgeweben oder Embryonalorganen irgendein positives Ergebnis im Sinne der Entwicklung einer malignen Geschwulst zu erzielen. Es erübrigt sich daher, an dieser Stelle auf alle diese vielfach ausführlicher dargestellten Versuche näher einzugehen. Dagegen gelang es nach der Inokulation oder Injektion von ganzen Embryonen vielfach Tumoren vom Charakter des menschlichen Teratoms, die Askanaazy als Teratoide bezeichnet, hervorzurufen. Solche Tumoren, die z. B. viele Jahre persistierten, sind bei Hühnern, Kaninchen, Mäusen, Meerschweinchen, Tritonen und vor allem bei weißen Ratten beobachtet worden. Aber alle diese Geschwülste haben in keinem einzigen Falle einen bösartigen Charakter angenommen, bis auf einige Beobachtungen, von denen noch ausführlicher gesprochen werden soll. Hie und da fand sich einmal destruirendes Wachstum, so in einem Falle von Feré ein Knorpelherd, der von einem sarkom-

ähnlichen Gewebe umgeben war, das aber nach Lubarsch junges, den Knorpelherd abkapselndes Bindegewebe war. Von Tiesenhause n beobachtete nach der Impfung in die Augenkammer des Huhnes ein sarkomartiges Gewebe mit Durchwachsen der Iris und der Cornea. Es handelt sich aber nach Askana zy um ausgereiftes Gewebe. Ferner beschreiben Lece ne und Legros sowie Petroff nach der Einimpfung von Embryonenbrei in die Niere von Meerschweinchen infiltrierendes Wachstum, das wieder von Askana zy als Folge der Injektion des Organbreies selbst bezeichnet wird, da das eingepfimte Gewebe leicht in die Nachbarschaft infiltrieren und sogar in die Blutgefäße hineingeraten kann, so daß ein bösartiges destruierendes Wachstum nur vorgetäuscht wird. Sind somit alle diese Versuche als negativ anzusprechen, so gilt dasselbe auch von den unter Rou x' Leitung ausgeführten Experimenten von Belogolowy, der nach Implantation von nackten Frosch- und Krötenmorulae, -blastulae und -gastrulae in die Bauchhöhle von erwachsenen Kröten und Fröschen sarkomähnliche Tumoren entstehen sah, die in das Wirtsgewebe hineinwuchsen und das Tier schließlich töteten. Aber die von Belogolowy beschriebenen Sarkome sind keineswegs mit Sicherheit als solche zu bezeichnen, und alle Nachprüfungen haben seine Ergebnisse nicht bestätigen können. Insbesondere haben Untersuchungen von Teutschländer, Bierich, Piette und Anders zu einer vollkommenen Ablehnung der Deutungen geführt, welche Belogolowy seinen experimentellen Versuchen gegeben hat. Ich glaube, daß es sich um Reizwucherungen des Peritoneums des geimpften Tieres selbst handelt, die vielleicht durch beigemischte Infektionserreger hervorgerufen worden sind, wie auch Bommer annimmt.

Echte maligne Geschwülste nach der Einimpfung von Embryonalbrei sind nun von Askana zy bei weißen Ratten beobachtet worden. Askana zy zeigte, daß gerade diese Tiere eine besondere Disposition für die Entstehung von Teratoiden nach Embryonalbeimpfung haben. Die Versuche, durch Vorbehandlung des Impftieres oder des Impfbreies ein bösartiges Wachstum der eingepflanzten embryonalen Zellen im Wirtstier herbeizuführen, sind im allgemeinen negativ ausgefallen. Nur in wenigen Fällen konnte Askana zy positive Resultate verzeichnen.

In einem 1909 beschriebenen Falle fand sich auf dem Boden eines fast 5 Jahre lang gewucherten Teratoids, das unter der Bauchhaut einer weißen Ratte gewachsen war, ein grobhöckeriger großer Tumor mit allmählich auftretender rötlicher Verfärbung, Ulceration und raschem Wachstum, der den Tod des Tieres herbeiführte. Der Tumor war ein Sarkom, in dem noch „drüsig-muskulöse Reste des Teratoids“ zu erkennen waren und ließ sich mit Erfolg auf eine andere Ratte verimpfen. Askana zy ging dann dazu über, auf die verimpften Embryonalzellen vorher das Wachstum fördernde Reize einwirken zu lassen. Fr. Reinke hatte nämlich durch Behandlung von Zellen mit Ätherwasser bei Kaltblütern atypische epitheliale Wucherungen erzeugen können. Askana zy behandelte daraufhin Embryonalbrei 3 bzw. 5 Tage mit Ätherwasser und beobachtete bei zweien der geimpften Tiere maligne Tumoren, die aber nicht an der Stelle der Impfung aufgetreten waren. Einmal fand sich ein scirrhöses Carcinom im vorderen Mediastinum, das andere Mal ein hämorrhagisches Sarkom mit Riesenzellen, Knochen- und Knorpelgewebe am Halse, bei beiden Tieren ca. 6 Monate nach der

Impfung zu gleicher Zeit ungefähr entstanden. Ein weiterer Befund betraf eine Ratte, der er Embryonalbrei nach Vorbehandlung mit Chloralhydrat eingespritzt hatte. Zuerst wuchs ein Teratoid, das 1 Jahr lang ziemlich unverändert blieb, dann aber nach weiteren 2 Monaten knorpelhart wurde, leicht abscedierte und  $\frac{1}{2}$  Jahr später zum Tode des Tieres führte. Der Tumor zeigte den Typus eines verhornenden Plattenepithelcarcinoms. Endlich hat Askanazy einen Versuch beschrieben, bei dem er einer trächtigen Ratte einen ihrer eigenen Embryonen als Brei zerrieben und mit einer zerstückelten Schabe (*Blatta germanica*) gemischt in die Bauchhaut an der Stelle der Laparatomiewunde injizierte. Es sei hier vorweg bemerkt, daß die Vermischung mit Schaben offenbar im Hinblick auf die Versuche Fibigers erfolgte, der bei Mäusen und Ratten durch Verfütterung von bestimmten Schaben (*Blatta orientalis*) maligne Geschwülste des Magens erzeugen konnte. Bei der Ratte Askanazys entstand zuerst ein Teratoid. Beim Tode des Tieres,  $1\frac{1}{2}$  Jahre nach der Impfung, fand sich aber in der Laparotomienarbe nach der peritonealen Seite zu ein kleines Plattenepithelcarcinom. Im unteren Teile der Bauchhöhle war ein 2. Tumor von knolligem Aussehen gewachsen, der mikroskopisch gleichfalls als Plattenepithelcarcinom mit Verhornung identifiziert wurde. Im Teratoid selbst fand sich kein malignes Wachstum. Askanazy glaubt, daß der von ihm gefundene Plattenepithelkrebs aus dem Epithel des geimpften Embryos selbst hervorgegangen sei, da sich in den Organen der geimpften Ratte ein Tumor nirgends feststellen ließ. In jüngster Zeit hat Askanazy ferner mitgeteilt, daß es ihm durch Einwirkung kleiner Mengen von Radiumemanation auf embryonale Zellen gelungen sei, einen ganz außergewöhnlich großen malignen Tumor bei einer Ratte zu erzeugen. Somit scheint also die Reizung von embryonalen Zellen ein Mittel zu sein, die Entwicklung maligner Tumoren im Experiment häufiger hervorzurufen, als das ohne solche Einwirkungen bisher gelungen ist. Aber die Deutung dieser Versuche im Sinne der Cohnheimschen Anschauungen ist nicht ganz einfach.

H. v. Meyenburg hat nämlich neuerdings einen Versuch mitgeteilt, der auch für die Entstehung des malignen Tumors nach Impfung von fetalen Geweben eine andere Erklärung zuläßt. Nach einer experimentell herbeigeführten Bauchschwangerschaft bei einem Kaninchen fand sich nach 2 Jahren im Anschluß an die röntgenologisch nachgewiesene Einheilung eines Fetus in die Bauchhöhle die Entwicklung eines metastasierenden Sarkoms. Dieses Sarkom ist nach der Auffassung v. Meyenburgs aus den Zellen des Muttertieres hervorgegangen, denn alle fetalen Gewebe sind in ihm restlos verschwunden. Der Fetus bzw. seine Reste haben als Fremdkörper wirkend die Gewebe des Muttertieres zur Wucherung gebracht, die, angeregt durch den von der Peritonitis ausgehenden Entzündungsreiz, zunächst zur Einkapselung führte. Die Wirkung dauerte aber weiter und wurde zum chronischen Reiz, der schließlich die Zellen zu überschüssiger Wucherung und damit zur Sarkombildung brachte. Er hält es außerdem für möglich, daß die embryonalen Zellen zu dem Fremdkörperreiz noch einen besonderen ihnen eigentümlichen Reiz hinzufügten und daß die Summierung dieser Reize schließlich die Entstehung der malignen Geschwulst bedingte.

Die Deutung, daß hier ein von den embryonalen Geweben ausgehender besonderer Reiz die Bildung der Geschwulst verursacht hat, trifft offensichtlich



auf den von A. Wereschinsky mitgeteilten Befund zu. Hier war ein Meerschweinchen subcutan mit fein zerkleinertem Nieren- und Nebennierengewebe geimpft worden, das einem Fetus eines trächtigen Meerschweinchens entnommen worden war. Schon 2 Monate nach der Impfung entstand eine feste unbewegliche Geschwulst am Impfort, deren Bau nach vorgenommener Probeexcision den Charakter eines Spindelzellensarkoms darbot. Nach der Probeexcision verkleinerte sich die Geschwulst schließlich bis zu einem kleinen Knötchen, aber 4 Wochen später bildete sich eine Metastase am Oberschenkel, die ebenfalls als Spindelzellensarkom sich erwies.

Neuerdings hat Carrel nach Behandlung von Hühnerembryonalbrei mit Teer, Arsen oder Indol, wenn er die so vorbehandelten Zellemlusionen auf Hühner verimpfte, in 2 Wochen Sarkome sich entwickeln sehen. Es genügt eine Verdünnung von 1 : 100 000—200 000 von Teer oder Arsen, um diese Wirkung hervorzurufen. Die Embryonalzellen sind also nach Bisceglie leichter zu Geschwulstzellen umzuwandeln als die Zellen von erwachsenen Individuen. Bisceglie mischte Embryonalbrei von Hühner- und Mäuseembryonen mit einem zellfreien Filtrat von Mäusecarcinom im Verhältnis von 1 : 5. Bei Hühnern bildeten sich danach sarkomatöse Tumoren, bei Mäusen mißlang der Versuch durchweg.

Betrachten wir nunmehr zusammenfassend alle diese Versuche der Geschwulsterzeugung durch embryonale Gewebsimplantation, so haben wir bei Askanazy zunächst einen Fall von Sarkomentwicklung auf dem Boden eines Teratoids. Ob hier nicht das Teratoid selbst als Wucherungsreiz gewirkt hat wie im Falle von v. Meyenburg und Wereschinsky, so daß also das Sarkom gar nicht mehr aus dem teratoidem Gewebe stammt, sondern eine von dem geimpften Tiere selbst stammende Geschwulst ist, das kann durchaus als möglich bezeichnet werden, auch wenn im Sarkom noch drüsige Gebilde vorhanden waren, die vom Teratoid herrühren. In den beiden anderen Fällen, wo am Orte der Impfung selbst jedesmal ein Plattenepithelkrebs mit Verhornung entstand, scheint dieselbe Deutung durchaus berechtigt. Besonders in dem Falle, bei dem zugleich eine zerstückelte Schabe mit verimpft wurde, könnte die Entwicklung des Plattenepithelcarcinoms so erklärt werden, daß durch die Schabe irgendwelche Parasiten mit übertragen wurden, welche das neue entstandene Carcinom verursacht haben. Wir werden ja später noch sehen, daß eine solche Deutung nichts Gezwungenes an sich hat. Schwerer sind schon jene Tumoren zu erklären, die gar nicht am Orte der Impfung selbst entstanden sind. Daß hier die Embryonalzellen selbst den Boden der Geschwulstbildung gegeben haben, erscheint sehr wenig wahrscheinlich. Man müßte viel eher auch hier an Reizungen denken, die von der Impfstelle selbst nach anderen Stellen verschleppt worden sind und hier die malignen Tumoren erzeugt haben. Aber selbst, wenn man die von Askanazy nach vorheriger Behandlung der geimpften embryonalen Zellen mit Wachstumsreizen erzeugten Tumoren aus den embryonalen Zellen selbst hervorgehen läßt, also in ihnen nicht Produkte der Zellen des geimpften Tieres sehen will, selbst dann sind diese Experimente durchaus nicht zugunsten der Cohnheimschen Geschwulsttheorie zu verwerten. Denn da, wie wir noch später sehen werden, alle Zellen des erwachsenen Organismus durch Reize der mannigfachsten Art zu blastomatösem malignen Wachstum

gebracht werden können, kann es auch nicht wundernehmen, daß sich embryonale Zellen ebenso verhalten, wenn sie durch irgendwelche Mittel in einen Zustand starker Reizung versetzt werden. Wenn Anilindämpfe eingeatmet Blasenkrebs erzeugen, wenn Teerpinselung maligne Epitheliome sich entwickeln läßt, können natürlich auch Prozeduren wie die Äther- oder Chloralhydratbehandlung embryonale Zellen zu einer Geschwulstentwicklung bringen, nachdem Reinke ja gezeigt hat, daß die Ätherbehandlung atypische Wucherungen von Zellen bewirkt. Dafür sprechen auch die Experimente von Carrel und Bisceglie, die freilich nur bei Hühnern positive Resultate ergaben. Bemerkenswert ist, daß dabei stets Sarkome entstanden. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß von den Embryonalzellen selbst ein Reiz auf das Bindegewebe des geimpften Tieres ausgeübt worden ist, so daß also auch hier, wie bei den Versuchen von v. Meyenburg und Wereschinsky, der maligne Tumor nicht aus den Embryonalzellen, sondern aus den Zellen des geimpften Tieres als Folge einer Reizwirkung entstanden ist. Jedenfalls geht aus allen diesen Versuchen nur das hervor, daß die Einimpfung von embryonalen Zellen an sich als Keimausschaltung angesehen im Tierexperiment durchaus nicht zur malignen Geschwulstentwicklung Veranlassung gibt. Es bedarf dort, wo sie eintritt, eines 2. Faktors, des Wachstumsanreizes, um die verimpften Embryonalzellen zu malignen Zellen umzuwandeln. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß die Tumorentwicklung eingetreten ist durch einen von den Embryonalzellen selbst ausgeübten Reiz auf die Zellen des geimpften Tieres. Das aber hat mit der Theorie Cohnheims überhaupt nichts zu tun.

### Kellings Krestheorie.

In diesem Zusammenhange will ich auch die Kellingschen Versuche besprechen, die sich in ihrer Deutung durch Kelling aus der Reihe aller Geschwulsttheorien wesentlich herausheben, insofern sie die Geschwulstzellen selbst als artfremde, dem Körper von außen zugeführte Gebilde erklären. Zu diesen allen unseren Feststellungen widersprechenden Anschauungen ist Kelling durch die Beobachtung gekommen, daß es heterotype Geschwülste gibt, welche aus Zellen bestehen, die sich nicht von den Zellen ihres Mutterbodens ableiten lassen, ohne daß man zu komplizierten und deswegen unwahrscheinlichen Erklärungen und gezwungenen Deutungen greifen muß. Alle diese Befunde erklären sich leicht, wenn man annimmt, daß artfremde Keime an den Ort der Entstehung der Geschwülste gelangt sind. Diese artfremden Zellen sind embryonale Gewebe, die in den Körper des Menschen und der Tiere durch die Nahrung (leicht angebrütete Eier) oder durch die Stiche fleischfressender Insekten, namentlich von Hautparasiten, hineinkommen. Ein Teil der zur Stütze dieser Anschauungen unternommenen Experimente dient dem Nachweis, daß embryonale Zellen von artfremden Tieren stammend in den Organismus eines Versuchstieres eingeimpft, hier weiterwuchern und zu Geschwülsten sich ausbilden können. Kelling hat z. B. Hühnerembryonen im Alter von 3—5 Tagen zerrieben und in die Bauchhöhle von Hühnern gebracht und gleichzeitig den Hühnern 1—2 ccm Taubenblut jede Woche in die Rückenmuskulatur eingespritzt. Die nach 3—4 Wochen in der Bauchhöhle des Huhnes gewachsenen Tumoren werden nun Tauben einge-

impft und wachsen hier weiter. Kelling schildert weiter ein Experiment, in dem es ihm gelang, einen Knorpeltumor (Fibrochondrom) aus Hühnerembryonalzellen in 4 Passagen 168 Tage lang auf Tauben zu überimpfen. Die Tumorstückchen wurden auf die Unterfläche der Leber gelegt und wuchsen hier weiter, wenn gleichzeitig den Tauben bei der Impfung 2—3 ccm Hühnerserum in die Bauchmuskulatur gespritzt wurde. Auch ohne die beschriebene Vorbereitung der Tiere läßt sich embryonales Gewebe, allerdings viel weniger leicht, direkt auf andere Tierarten (Huhn auf Taube) verimpfen. Bei der Impfung von Hühnerembryonalzellen in den Hoden von alten Tauben sah Kelling einmal eine Geschwulst vom Typus eines Carcinoms wachsen. Ein weiterer carcinomatöser Tumor entstand, als er bei Hühnern mit Kalkbeinen, einer von Teutschländer näher beschriebenen wahrscheinlich parasitären Erkrankung, das gesunde Bein mit einer Aufschwemmung von Entenembryonalzellen impfte. Bei einem Tier entwickelte sich ein maligner Tumor, der den Knochen durchwucherte und den Typus des verhornenden Hautkrebses darbot.

Auch die Überimpfung embryonaler Zellen auf alte Säugetiere und hier die Entwicklung von allerdings gutartigen Tumoren gelang Kelling wiederholt, so von Schweineembryonen, von embryonalen Hühnerzellen und Meerschweinchenzellen auf Hunde.

Es gelang Kelling auch durch Verimpfung von Meerschweinchenplacenta auf Mäuse die Entwicklung eines chorionepitheliomartigen Tumors mit infiltrativem Wachstum bei 2 Mäusen. Endlich konnte er in zwei Fällen durch Verimpfung einer Mischung von Zellen von Ovarien von Meerschweinchenfeten mit den Hoden von frisch geworfenen Mäusen in die Bauchhöhle von Mäusen hier Tumoren, einmal vom Typus eines Angiosarkoms, erzeugen. Kelling glaubt, daß das eine der beiden geimpften Gewebe das andere zur Bildung des Tumors angereizt hat und daß der Tumor aus diesem hervorgegangen ist. Kelling erklärt also die meisten von ihm beobachteten, fast immer gutartigen Geschwülste als Wucherungen von embryonalen Zellen in einer anderen Tierart. Eine Bildung einwandfreier maligner Tumoren ist ihm nur in 2 Fällen gelungen. Die carcinomatöse Geschwulst, die im Hoden einer Taube nach Impfung von Hühnerembryonalzellen entstand, läßt er aber selbst höchstwahrscheinlich aus den Hodenzellen der Taube auf den Reiz der fremden Embryonalzellen hervorgehen. Was das Carcinom bei dem Huhn mit Kalkbeinerkrankung betrifft, so erscheint es mir als sehr wahrscheinlich, daß hier durch Miteinimpfung der nach Teutschländer das Kalkbein verursachenden Milben auf das gesunde Bein die Krebsentwicklung zurückzuführen ist, wie ja Kelling selbst den Tumor aus den Zellen des geimpften Huhnes hervorgehen läßt. Diese beiden Fälle gehören also in dieselbe Kategorie wie etwa die Tumoren, die nach Impfung artgleicher embryonaler Zellen entstehen. Sie sind die Folgen von Reizen, die vielleicht durch die Zellen selbst oder aber durch Parasiten, die mit ihnen übertragen werden, auf die Zellen des geimpften Tieres einwirken. Kelling scheint offenbar auch an die Möglichkeit eines invisiblen Virus zu glauben, das mit den Keimzellen übertragen wird. Alle anderen Tumoren, die er erzeugt hat, sind gutartige Wucherungen. Ob nicht auch sie durch den Reiz der geimpften Zellen auf die Gewebe des neu geimpften Tieres von diesen produziert worden sind, läßt sich nicht ausschließen. Läßt man sie aus den überimpften Embryonalzellen selbst hervor-

gehen, so wäre das eine Frage, die noch später im Zusammenhang mit der Möglichkeit der Überimpfbarkeit von Tumoren einer Tierart auf die andere zu besprechen wäre. Die beiden Fälle von sicherer Carcinombildung, die Kelling beschreibt, beweisen aber für seine Theorie nichts, da zweifellos in beiden Fällen die überimpften embryonalen Zellen selbst nicht an der Bildung des Tumors beteiligt sind, sondern nur als Wucherungsreiz dienen. Im übrigen sei gesagt, daß alle von Kelling angegebenen biologischen Reaktionen, welche beweisen sollen, daß eine große Reihe von malignen Tumoren des Menschen aus art-fremden Zellen bestehen, einer Nachprüfung nicht standgehalten haben. Seine Theorie wird deshalb auch einmütig abgelehnt.

## II. Ribberts Krebstheorie.

Ribbert hat sehr wohl erkannt, daß in der Ätiologie der malignen Tumoren den embryonalen Zellen keine Sonderstellung eingeräumt werden kann. Darum sah er in der Trennung irgendwelcher Zellen aus ihrem geweblichen Zusammenhange den entscheidenden Vorgang der Geschwulstbildung. Ihm ist es gleichgültig, ob es sich um embryonale oder postfetale Zellen handelt. Das Wesentliche ist lediglich, daß es durch Wucherungsvorgänge irgendwelcher Art, bei denen Gewebe in- und durcheinander geraten, durch die Isolierung von Zellen und Zellkomplexen, also durch ihre Lostrennung vom Mutterboden, zu einer vollständigen Unabhängigkeit dieser losgetrennten Zellen kommt, so daß sie ihre Proliferationstätigkeit fortsetzen, ohne sich in der Richtung des Mutterbodens auszudifferenzieren. Eine Umwandlung normaler Zellen in Krebszellen wird von Ribbert gezeugnet. Die Krebszellen zeigten durchaus keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den normalen Zellen, und lediglich der Umstand, daß sie zu ihrem Nachbargewebe keine organische Beziehung finden können, verleiht ihnen jene Eigenschaften, die wir als besondere Eigentümlichkeiten den malignen Zellen zuschreiben. Ich sehe hier von allen Einwendungen ab, welche rein pathologisch-anatomisch eine Widerlegung der Ribbertschen Anschauungen bedeuten. Im Experiment hat sich niemals durch künstliche Trennung von Zellen aus dem Zusammenhange eine Geschwulstbildung maligner Natur herbeiführen lassen. Auch beweisen die Untersuchungen über die chemische Abartung der Tumorzellen und namentlich die Untersuchungen O. Warburgs und seiner Mitarbeiter, daß die Tumorzellen denn doch wesentliche Unterschiede gegenüber normalen Zellen zeigen, was Ribbert immer gezeugnet hat. Aus diesen Gründen erscheint jetzt die Unhaltbarkeit der Ribbertschen Anschauungen vollkommen klargestellt. Es kann als erwiesen gelten, daß, wenn embryonale oder postfetale Zellen maligne Eigenschaften annehmen und zu Tumorbildungen Veranlassung geben, noch ein äußeres Moment hinzukommen muß, welches die anfangs normalen Zellen, mögen sie nun in der Embryonalzeit oder später aus dem Verbandsverbande ausgeschaltet sein oder nicht, durch eine tiefgehende biologische Veränderung zu malignen Zellen mit den uns bekannten Eigenschaften umwandelt.

Diese äußeren Bedingungen, die zur Geschwulstentstehung unerlässlich sind, sind Reizvorgänge, so wie schon R. Virchow in seiner Reiztheorie der Geschwulstentstehung angenommen hat. Dieser Reiz kann durch physikalische, chemische oder parasitäre Einwirkungen verursacht sein.

### III. Die Entstehung maligner Geschwülste durch Reizungsvorgänge (R. Virchow). (Exogene Faktoren der Geschwulstbildung.)

#### 1. Physikalische Reize mechanischer Art. Kieselgurtumoren. Tumoren durch Haferfütterung.

Von den Reizen, welche wir als physikalische bezeichnen, kommen zunächst in Frage das einmalige oder das chronische Trauma, also die Schädigung durch eine äußere Gewalteinwirkung, wie Druck, Zug, Reibung usw. Es kann an dieser Stelle nicht meine Aufgabe sein, über alle jene klinischen Arbeiten zu berichten, welche die Entstehung von malignen Geschwülsten nach einmaligem oder chronischem Trauma behaupten. Diese Frage spielt ja in der Unfallrechtsprechung keine geringe Rolle. Nach Jordan und Thieme kann zwischen einem malignen Trauma und einer Geschwulstbildung nur dann ein Zusammenhang angenommen werden, wenn die Geschwulst auch wirklich am Orte des Traumas sich entwickelt und durch eine Reihe von Symptomen beide so verbunden sind, daß ein Zusammenhang sich deutlich ergibt. Legt man diesen Maßstab an, so ergibt sich aus der Literatur eine große Reihe von Fällen, auf die ein solcher Zusammenhang zutrifft. Namentlich Sarkome werden oft als die Folge eines einmaligen Traumas beschrieben. So habe ich selbst vor kurzem ein Sarkom von ganz ungeheuerlicher Größe am Oberschenkel eines jungen Mädchens gesehen, das unzweifelhaft im Anschluß an ein Trauma (Stoß einer Kuh) entstanden war. M. Slye, Holmes und Wells berichten, daß unter 87 Sarkomen, die sie bei Mäusen beobachteten, 11 mal ein Trauma der Geschwulstentwicklung vorangegangen war. Für das Sarkom wird denn auch die traumatische Ätiologie ganz allgemein zugegeben.

Dagegen gibt es eine große Reihe von Pathologen und Klinikern, die für das Carcinom die Entstehung nach einem einmaligen Trauma leugnen. Sie besteht aber nach meiner Überzeugung für einzelne Fälle in der Literatur zu Recht. Abbe z. B. beobachtete einen Krebs der Lippe nach einer Ballverletzung, Halke sah ein Epitheliom des Gaumens nach einer Verletzung durch eine zerbrochene Pfeife, Schönborn beschreibt ein Magencarcinom, das nach einem Stoß gegen die Magengegend unmittelbar aufgetreten war. Bommer berichtet über einen Fall von Mammakrebs bei einer Frau, die am 4. Oktober von einem Kalb gegen die Brust gestoßen worden war. Die Stelle des Stoßes war einige Tage schmerzhaft. Im November des gleichen Jahres trat ein Knoten in der linken Brust auf, an derselben Stelle, gegen die der Stoß erfolgt war. Im Januar war der Tumor, ein Carcinom, schnell gewachsen. Ähnlich liegen die Fälle von Schöppler und von F. Blumenthal. Dieser konnte bei einer Frau, die vorher bestimmt keinen Tumor in der Brust hatte, nachdem ihr ein Blumentopf auf die Brust gefallen war, 6 Wochen später einen Tumorknoten in der Mamma beobachten. Aber die Kritik, die Bommer an allen solchen Fällen übt, ist sicher berechtigt. Es läßt sich niemals ausschließen, daß vorher doch nicht schon die Geschwulst bestanden hat. Experimentell habe ich längere Zeit durch Trauma, Schlag mit dem Hammer auf das Kaninchenohr bei gleichzeitiger Injektion von Scharlachöl oder Indol und Skatol nach B. Fischer, Schmincke usw. ein Carcinom zu erzeugen versucht, immer ohne Erfolg. Aber, wie A. Silberstein beobachten konnte, war für die Entwicklung eines Impfcarcinoms bei

Ratten ein vorheriges Trauma stets ein wachstumbegünstigendes Moment. Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß, wie auch Orth annimmt, die Entstehung eines Carcinoms nach einmaligem Trauma möglich, daß es sich aber wohl doch um ein relativ seltenes Vorkommnis handelt. Der Zusammenhang von einmaligem Trauma und Geschwulstbildung ergäbe sich zwanglos aus einer durch das Trauma bewirkten Zellwucherung, die, wie wir ja wissen, fast immer die Grundlage der Geschwulstbildung bilden kann. Von dem Grade und der Art der Wucherungsvorgänge hängt ja auch die Entstehung von malignen Geschwülsten nach chronischem Trauma ab. Daß beim chronischen Trauma ein Zusammenhang mit der Bildung maligner Geschwülste besteht, wird wohl von keiner Seite bestritten. Fast immer führt ja das chronische Trauma zu Verletzungen und Entzündungen oder zu Narbenbildungen, die als „präcanceröse Zustände“ (Orth) der Entwicklung maligner Tumoren den Boden bereiten. Es ist allerdings zu bedenken, daß physikalische und chemische Einwirkungen nicht immer zu trennen sind. So ist der von v. Hansemann beschriebene Unterlippenkrebs des Pfeifenrauchers nicht nur durch den ständigen Druck der Pfeife, sondern auch wohl noch durch die chronische Reizung des Tabaks entstanden zu denken, ebenso wie der Scrotalkrebs der Schornsteinfeger physikalische und chemische Ursachen hat. Solche gleichzeitig physikalischen und chemischen Faktoren wirken offenbar auch bei dem von Bashford zuerst beschriebenen Carcinom des Mundbodens zusammen, das in Indien und auf Ceylon bei den eingeborenen Frauen als Folge des Kauens der Betelnuß entsteht. Bei den europäischen Frauen, die diese Angewohnheit nicht kennen, kommt der Mundbodenkrebs nur sehr selten vor. Es können aber hier sehr wohl infektiöse Prozesse hinzukommen. Denn chronische mechanische Reizungen, die zu maligner Geschwulstentwicklung Anlaß geben können, sind nicht selten mit toxischen oder infektiösen Vorgängen vergesellschaftet. So die Zungen- und Wangenschleimhautcarcinome als Folge defekter Zähne, die Gallenblasencarcinome bei der Gallensteinkrankheit oder der Uterus- und Vaginakrebs als Folge des Druckes von schlechtsitzenden Pessaren. Als Folge mechanischer Insulte und infektiöser Prozesse dürfen wohl auch die Carcinome am Unterkinn von Schweinen, die sich am Futtertrog wundscheuern (Eggeling), betrachtet werden. Auf das Zusammenwirken beider Faktoren führt Beatti auch die in Carcinom übergehenden hyperplastischen bzw. keratotischen Veränderungen zurück, die er an den Ohren argentinischer Schafe beobachtet hat, als Folge von Verletzungen an den Dornsträuchern der Pampas.

Daß auch beim Menschen chronische rein mechanische Insulte zur Krebsbildung führen können, beweist der Fall von Schusterdaumenkrebs, den Stahr beschreibt. Hier war am Daumen eines jungen Schuhmachers als Folge der dauernden Verletzung mit der Schusterahle ein bösartiges epitheliales Gewächs entstanden. Schwarz beschreibt ein Fibrosarkom am rechten Daumen eines Zuschneiders, dort wo dauernd ein Druck durch einen Scherengriff ausgeübt wird. Es gibt ferner eine Reihe von Beobachtungen, welche bei Tieren die Krebsbildung durch chronisches mechanisches Trauma fast mit der Beweiskraft eines Experimentes bezeugen. So die Tumoren der Zunge von Pferden an der Druckstelle der Mundstange oder das Carcinom der Rinder in Indien, das

nur an der rechten Hornwurzel, an der das Zugeschirr angebracht wird, niemals aber am linken Horn aufzutreten pflegt.

Im Tierexperiment ist schon seit langer Zeit der Versuch gemacht worden, durch chronische mechanische Reizung einen malignen Tumor zu erzeugen. Sie sind, soweit Stoß, Schlag, Quetschung usw. in Frage kommen, negativ geblieben. Einen anderen Weg schlug Podwyssotzki ein, der durch Einspritzung von Kieselgur in die Bauchhöhle von Meerschweinchen einen chronischen Reizzustand schaffte, der zur Bildung von Geschwülsten führte, die allgemein als Fremdkörpergranulationstumoren aufgefaßt werden. Sie bestehen vornehmlich aus Riesenzellen mit hyperchromatischen Kernen, und Podwyssotzki nennt sie „Riesenzellengranulome“ oder „Synzitiengranulome“. Zu den gleichen Ergebnissen kommt Schirokogoroff, welcher solche Kieselguraufschwemmungen intraperitoneal bei Kaninchen und Hunden injizierte. Deton, der alle diese Versuche nachprüfte, impfte die entstandenen Tumoren ohne Erfolg auf andere Tiere. Im Gegensatz zu Podwyssotzki und Schirokogoroff behandelt er alle diese Gebilde als Granulationswucherungen, die direkt proportional der Menge des injizierten Kieselgurs sich entwickeln. Es entstehen genau soviel Riesenzellen, als zur Umhüllung sämtlicher Kieselnadeln und Diatomeenpanzer nötig sind, dann hört jedes Wachstum auf. Er erkennt die Kieselgurtumoren nicht als echte Geschwülste an und leugnet ihre Bedeutung für die Frage der Entstehung maligner Tumoren durch formative Reize. Auch H. Hirschfeld hat diese Versuche wiederholt. Die von ihm beobachteten Tumoren bestanden lediglich aus Riesenzellen, Fibroblasten, Rundzellen, Plasmazellen und polymorphkernigen Leukocyten.

Ich habe mehrfach darauf hingewiesen, daß zwischen Granulationstumoren und Sarkomen sehr viel innigere Beziehungen bestehen als gemeinhin zugegeben wird. Nach den Ergebnissen neuer Versuche ist ein solcher Zusammenhang immer deutlicher geworden. Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß aus solchen Granulationstumoren echte maligne Neubildungen hervorgehen können, daß sie also als Matrix bösartiger Tumoren dienen können. Ich glaube, wenn im großen Stile die Weiterimpfung solcher Kieselgurgranulome versucht würde, daß sich sehr wohl auch positive Ergebnisse werden schaffen lassen. Das beweist eine Arbeit von Stieve, der die Transplantation solcher Kieselgurgranulome vorgenommen hat.

Er stellte sich von den primären Kieselgurtumoren Zellaufschwemmungen und Gewebstückchen her, die er anderen Meerschweinchen intraperitoneal einimpfte. Im allgemeinen wurden die Zellen hier resorbiert. In 3 Fällen aber, wo größere Stücke transplantiert wurden, entstanden Tumoren bis zur Größe von Dattelkernen, die dem Darm fest aufsaßen und innig mit ihm verwachsen waren, sich also wesentlich von allen übrigen Geschwulstknoten unterschieden. Sie stehen, wie Stieve bemerkt, echten Blastomen näher als jungem Granulationsgewebe und ließen ausgesprochenes infiltratives Wachstum erkennen. Die jungen Zellen wuchsen in die Lymphgefäßbahnen der Darmwand hinein und es zeigten sich pathologische Mitosen, so wie wir sie nur in bösartigen Geschwülsten, nie bei Entzündungsvorgängen kennen. Es unterliegt nach Stieve keinem Zweifel, „daß in diesen Fällen die übertragenen Zellen unter wesentlicher Steigerung ihrer Wachstumsenergie und Anaplastischwerden ihrer Elemente scheinbar bösartig weitergewuchert sind“. Stieve fordert zu weiteren Versuchen dieser

Art auf, die leider bisher ganz unterblieben sind, weil sich jeder, der sie begann, durch die zuerst entstehende sogenannte Granulationsgeschwulst von der Transplantation zurückschrecken ließ. Aber Stieve hat es schon klar ausgesprochen, daß alle solche durch Injektion von Fremdkörpern hervorgerufenen bindegewebigen Wucherungen, die sonst nur den Organismus vor Fremdkörperreizen schützen, bei Übertragung auf artgleiche Individuen eine solche Wachstumssteigerung erfahren können, daß sie durch ihr überstürztes infiltratives Wachstum histologisch und biologisch den Zellen maligner Tumoren ähnlich werden. Wir werden später noch sehen, wie sich diese Ausführungen Stieves durch weitere experimentelle Arbeiten bestätigen lassen. Während aber die Versuche der Tumorerzeugung durch Kieselgur nur im Falle Stieves einen positiven Erfolg hatten, ist neuerdings durch andere mechanische Reize die Bildung epithelialer maligner Geschwülste mehrfach gelungen.

Es handelt sich um die zuerst von Stahr beschriebenen Haferfütterungen von Ratten, in deren Verlaufe es zu geschwulstähnlichen Prozessen an der Zunge der Versuchstiere kommt, die Stahr als carcinomähnliche Bildungen ansieht. Die Haferhaare bohren sich in die unpaare umwallte Papille am Zungengrunde ein, und das in der Tiefe des Spaltes, auf dessen Grunde die Papille liegt, befindliche Epithel wird gegen die fortdauernde Reizung durch die Haferhaare besonders empfindlich und gerät in Wucherung. Es kommt zu soliden tumorartigen Anschwellungen, die aber wieder zerfallen. Mikroskopisch zeigten sich nur Epithelhyperplasien mit Mitosen, die nicht atypisch sind, ohne infiltratives Wachstum. Diese Versuche von Stahr hat Secher in großem Umfange fortgesetzt, und während er in den meisten Fällen nur die Ergebnisse Stahrs bestätigen konnte, gelang ihm zunächst in einem Falle die Bildung eines typischen Plattenepithelcarcinoms. An der rechten Zungenseite entstand die Geschwulst, die infiltrierend in die Muskulatur hineinwuchs und auf das Zahnfleisch übergrieff. Der Tumor entwickelte sich, nachdem die Haferfütterung 7 Wochen lang aufgehört hatte, nicht in den entzündeten Gewebspartien selbst, sondern in ihrer Nachbarschaft; es bestand also kein direkter Zusammenhang mit der Entzündung. Ebenso ist Fibiger auf die gleiche Weise in mehreren Fällen nach Hafer und Gerstefütterung die Bildung echter Zungencarcinome gelungen.

Freilich läßt sich bei diesen Versuchen nicht mit Sicherheit sagen, daß lediglich eine reine mechanische Reizung vorliegt, es kann sich sehr wohl um die gleichzeitige Mitwirkung von parasitären oder chemischen Faktoren handeln. Diese von Bommer ausführlich begründete Vermutung erhält eine wesentliche Stütze durch die später zu besprechenden Versuche von F. Blumenthal und seinen Mitarbeitern, die mit einem mechanischen Faktor (Kieselgur) und gleichzeitig mit Parasiten zu sehr bemerkenswerten Ergebnissen gelangten. Pickhan fand denn auch nach Kieselgurgranulomerzeugung bei Meerschweinchen, daß eine Impfung dieser Tumoren mit neoplastischen Bakterien Blumenthals zu einer völligen Veränderung des histologischen Bildes der Tumoren führte. Unter Verlust der Riesenzellen und Zunahme der epithelialen Bestandteile nahm der Tumor das histologische Aussehen einer echten malignen Geschwulst an. Alle diese Tatsachen beweisen also, daß durch chronische mechanische Reizungen sowohl sarkomatöse wie epitheliale maligne Neubildungen sich bilden können, und daß es gelingt, solche Tumoren auch im Experiment hervorzurufen.



## 2. Licht und Wärme als Ursache von bösartigen Tumoren.

Als Faktoren, die durch chronischen Reiz die Bildung maligner Tumoren hervorrufen können, dürfen weiterhin Licht- und Wärmewirkungen angesehen werden. Es ist Stahr zuzustimmen, wenn er verlangt, daß man nur die Einwirkungen der strahlenden Wärme in diese Kategorie rechnen darf, nicht aber jene, bei denen es zu schwereren Verbrennungen mit Geschwürsbildung kommt. Reine Lichteinwirkungen als Ursache von malignen Geschwülsten hat schon Thiersch bei den relativ häufigen Carcinomen des Gesichtes der Bauern angenommen, die dauernd dem Sonnenbrande ausgesetzt sind. Auf den glühenden Sonnenbrand führte auch Brault das häufige Vorkommen von Gesichtskrebs in Algier zurück. In die gleiche Kategorie gehören die bei Seeleuten nicht seltenen schweren Veränderungen der Gesichtshaut, die „Seemannshaut“ als Folge der Sonnenbestrahlung, auf deren Boden sich häufig ein Ulcus rodens entwickelt. Der Zusammenhang von Lichtwirkung und Geschwulstbildung ist besonders ausgeprägt bei den als *Xeroderma pigmentosum* bezeichneten Hautveränderungen von manchen hereditär disponierten Kindern, bei denen es schließlich zur Krebsbildung, oft an verschiedenen Stellen kommt. Die Krankheit betrifft meist mehrere Kinder gleichen Geschlechts in derselben Familie. Zuerst kommt es im Laufe des 1. oder 2. Lebensjahres bei Beginn des Frühjahres zu Lichterythemen an den freien Körperstellen, die verschwinden, sich im Laufe der Jahre aber immer wieder einstellen. Nach mehrmaliger Wiederholung erfolgt, wie Tomaszewski schildert, die Bildung von Pigmentflecken; daneben bestehen pigmentlose weiße narbige Atrophien mit dünner glänzender Haut, und in diesen zeigen sich zahlreiche Gefäßbildungen. So gewinnt die Hautfarbe ein marmorartiges Aussehen, und durch Schrumpfung der Haut zeigt schließlich das Gesicht ein maskenartiges Bild. Allmählich stellen sich dann die gleichen Hautveränderungen ein, die, worauf Halberstädter neuerdings hinweist, bei den durch Röntgenbestrahlung entstehenden Hautcarcinomen auftreten: Hypertrophie der Epidermis und Hyperkeratosen- und Warzenbildung, daneben weiße narbige Atrophien und Gefäßektasien mit Pigmentschwund. Aus den Warzen gehen schließlich die Carcinome hervor. Hier spielt also das Sonnenlicht dieselbe ätiologische Rolle, welche wir noch in den Radium-Röntgenstrahlen kennenlernen werden. Offenbar ist die Haut der an *Xeroderma pigmentosum* leidenden Kinder schon gegenüber dem Sonnenlicht überaus empfindlich, so daß hier dieselben Veränderungen entstehen, wie sie erst die viel intensiver wirksamen Röntgen- und Radiumstrahlen in relativ großer Zahl bei Erwachsenen entstehen lassen.

Als Folgen rein thermischer Reizeinwirkung schildert Bashförd den Oesophaguskrebs bei Chinesen, der ganz überwiegend bei Männern vorkommt, welche die Gewohnheit haben, den Reis in sehr heißem Zustande zu essen, während die Frauen, die sie zuerst bedienen und die dann später die schon abgekühlte Speise zu sich nehmen, dadurch von der Erkrankung verschont bleiben. Stahr hält es, wie viele Kliniker, für sehr wahrscheinlich, daß das Essen von übermäßig heißen Speisen an der Entstehung des Speiseröhrenkrebses einen hervorragenden Anteil hat, z. B. bei den Japanern, wo nach Yamagiwa das Oesophaguscarcinom besonders häufig ist. Hier kommt auch das Trinken von heißem Reisschnaps (Nake) ebenso wie in Argentinien des Mate als thermische Schädigung in Betracht.

Stahr beschreibt in jüngster Zeit einen Fall von Krebs als Berufsschädigung, wo die strahlende Wärme als immer wieder in Wirkung tretender schwächerer Reiz wie im Experiment die maligne Geschwulst entstehen ließ. Es handelt sich um einen jungen Schlosser, der auf einer Schiffswerft an einem starke Hitze ausstrahlenden Kessel arbeitete. Er hat sich deshalb die Arme oft freigemacht, und an diesen bildete sich seit Jahren ein Ekzem heraus. Gerade an der Stelle aber, die bei seinen Hantierungen am meisten bestrahlt wurde, kam es zur Entwicklung eines Cancroids. Weniger deutlich erscheint die Rolle thermischer Reize als Ursache von malignen Tumoren bei dem bekannten Kangrikrebs der Einwohner Kaschmirs. Diese tragen andauernd einen Holzkohlenofen auf dem bloßen Leibe unter den Kleidern. Dadurch kommt es zu häufigen Verbrennungen, und auf dem Boden dieser Brandnarben entwickelt sich überaus oft ein Carcinom der Bauchhaut. Neve beobachtete in Kaschmir unter 1720 malignen Neubildungen überhaupt 848 auf diese Weise entstandene Bauchhautcarcinome. Als Brandnarbencarcinom ist auch, wie Stahr mit Recht betont, das Auftreten von Carcinom bei australischen Rindern an der Stelle, wo das Herdenzeichen eingebrannt wird, zu erklären. In gleicher Weise ist die Mitteilung von Hawkins, Pherson und Howsat zu bewerten, wonach in Bengalen relativ häufig als Folge des Durchpeitschens und der Anwendung des Glüheisens Narbencarcinome beobachtet worden sind. Brandnarben sind, wie schon längst bekannt ist, ein besonders günstiger Boden für die Entstehung maligner Geschwülste. So hat Orth über einen Fall berichtet, bei dem auf multiplen Brandwunden an verschiedenen Stellen des Körpers multiple Hautcarcinome entstanden sind. Bommer beschreibt einen Kranken, bei dem ähnlich wie in einem Falle, den v. Bergmann mitteilt, 38 Jahre nach einer ausgedehnten Verbrennung am Rücken, ein 2 Handflächen großes Carcinom entstanden ist. Auch Frostnarben können zur Krebsbildung Veranlassung geben, ebenso wie Callusmassen, Magengeschwürnarben, Operationsnarben. Hier kommt aber auch wieder die Einwirkung chemischer oder infektiöser Reize hinzu, auf die wir an dieser Stelle noch nicht eingehen wollen.

### 3. Röntgen- und Radiumkrebs.

Zu den bekanntesten physikalischen Ursachen der Entstehung maligner Tumoren gehören endlich die Röntgen- und Radiumstrahlen. Der Röntgenkrebs ist, wie Bommer betont, vielleicht das beste, wenn auch unfreiwillige Experiment, das mit dem Resultat Geschwulstbildung gemacht worden ist, zumal der Mensch als Versuchsobjekt diente. Halberstädter hat diese Carcinome in jüngster Zeit besonders eingehend studiert. Sie treten fast immer an den Händen bei Ärzten, Technikern, Röntgengehilfen usw. auf, die sich mit Röntgen beschäftigen, ferner bei zahlreichen therapeutischen Bestrahlungen an den verschiedensten Stellen der Haut und zwar nicht bloß, wie Borst meint, auf der Grundlage einer Lupuserkrankung, sondern auch dann, wenn die vorher vollkommen intakte Haut bestrahlt wird. So habe ich einen Fall klinisch beobachten können, bei dem infolge einer irrtümlich auf Magenkrebs gestellten Diagnose eine intensive Röntgenbestrahlung des Bauches vorgenommen wurde, die zu einer schweren Röntgenverbrennung und alsdann zur Entwicklung eines großen Carcinoms der Bauchhaut führte. Wie Halberstädter beschreibt, entstehen die Röntgen-

carcinome meistens an den Händen der berufsmäßig mit Röntgenstrahlen beschäftigten Ärzte, Gehilfen, Techniker usw. auf dem Boden chronischer Hautveränderungen, also einer Röntgndermatitis schwerster Art; sie sind Endstadien von langwierigen Entzündungsvorgängen, die von Orth, wie schon mehrfach erwähnt, als präcanceröse Zustände bezeichnet werden.

Diese Röntgencarcinome sind lange Zeit fast die einzigen primären malignen Geschwülste gewesen, welche durch ganz bestimmte physikalische Schädigungen beim Menschen hervorgerufen werden können und deren Ätiologie somit scheinbar klar zu erkennen ist.

Aber alle Versuche, durch Röntgen- oder Radiumbestrahlung experimentell bei Tieren eine maligne Geschwulst hervorzurufen, sind früher bis auf einen von Marie, Clunet und Raulot-Lapointe mitgeteilten Befund negativ ausgefallen. Diesen Autoren war es als einzigen gelungen, 2mal bei Ratten nach einer 2 Jahre hindurch fortgesetzten Radiumbestrahlung Spindelzellensarkome zu erzeugen. Es ist deshalb von erheblicher Bedeutung, daß es nunmehr Bloch geglückt ist, den Vorgang der Erzeugung eines Carcinoms durch Röntgenbestrahlung im Tierversuch nachzuahmen. Er hat zum erstenmale zeigen können, daß sich durch die öfters und während langer Zeit wiederholte Applikation von Röntgenstrahlen beim Tier — und zwar bisher am Ohr des Kaninchens — artefiziell ein echtes malignes metastasierendes Carcinom hervorrufen läßt. Bei 2 Kaninchen gelang das Experiment. Es kommt, wie Bloch ausführt, zum Gelingen des Versuchs darauf an, daß die Tiere bei richtiger Dosierung der Bestrahlung lange genug am Leben bleiben. Zur Frage der Dosierung wird gezeigt, daß es weniger auf die Zahl und Größe der einzelnen Dosen und die Dauer der Bestrahlung ankommt, als auf die gesamte verabfolgte Strahlenquantität. Eine Totalmenge von 888 X erwies sich als ungenügend, sie führt nur zur Bildung benigner Papillome. Eine Quantität von 2404 X hat sich andererseits als zu massiv erwiesen. Sie führte wohl zur Nekrosenbildung und zum Ulcus, aber nicht zur Krebsentwicklung. Die Ca-Dosis liegt zwischen 1200 X und 2000 X. Die Zeit vom Beginn der Bestrahlung bis zum Beginn der Ca-Entwicklung war in dem einen Falle 32, im anderen 22 Monate. Im ersten Falle beginnt das Ca noch während der Bestrahlung, im zweiten etwa 9—10 Monate nach Schluß der Bestrahlung. Die Höhe der Einzeldosis betrug in den positiven Fällen 5—6 X bei 20 X, in den negativen 2—3 resp. 20 X. Sie war also ohne Belang. Es müssen sich demnach zum Gelingen des Experimentes die Wirkungen der einzelnen Strahlenmengen summieren und die Gesamtsumme dieser Wirkungen stellt das ausschlaggebende Moment der Krebsentstehung durch Röntgenbestrahlung dar. Das entspricht durchaus den Erfahrungen beim Menschen. Weitere experimentelle Versuche werden nun die Wirkung und den Wert jedes einzelnen Faktors — Zeit, Einzel- und Gesamtdosis, Strahlenhärte, Filterung, Individualität des Tieres — gesondert prüfen müssen. Insbesondere will Bloch untersuchen, ob es durch Verabfolgung weniger, aber hoher und rasch aufeinanderfolgender Einzeldosen gelingt, die Zeit bis zur Entstehung des Carcinoms erheblich zu verkürzen. Bemerkenswert ist, daß die Röntgencarcinome Blochs sich nicht aus präcancerösen verukösen Papillomen wie beim experimentellen Teer-Ca oder bei den von Ca befallenen Radiologen entwickeln, sondern daß sie auf dem Boden des durch Nekrose entstandenen Ulcus und zwar an dessen sklerotischem,

abgeheilten Rand entstehen. Von Bedeutung ist auch, daß das Allgemeinbefinden absolut ungestört bleibt. Das eine der Versuchstiere hat mehrmals Junge geworfen, ohne daß sich sein gutes Befinden dabei verändert hätte. Erst nach der Metastasenbildung setzte ein rapider Kräfteverfall ein.

Neuerdings teilt Lazarus-Barlow mit, daß er bei Ratten durch intraperitoneale Einführung kleiner Radiumbromidmengen in Glasröhrchen, die er dort längere Zeit (279 Tage) liegen ließ, bei gleichzeitiger wiederholter Applikation schwacher Röntgendosen Zellwucherungen hervorgerufen hat, die sich in einzelnen Fällen bis zu echter Carcinombildung steigerten.

Der Wert solcher experimenteller Röntgen- und Radiumcarcinome für das Krebsproblem ist mit Bloch sehr hoch einzuschätzen. Seine Bemerkungen darüber sollen noch an entsprechender Stelle Berücksichtigung finden. Ich möchte auch an dieser Stelle auf die Experimente von Mottram hinweisen.

Wenn wir also zusammenfassend die durch rein physikalische Ursachen hervorgerufenen malignen Geschwülste betrachten, so haben wir eine große Reihe von klinischen Beobachtungen kennen gelernt, welche durchaus für den Zusammenhang von physikalischen Einwirkungen und malignen Tumoren sprechen. Aber klinische Beobachtungen sind vielseitiger Deutung fähig, und jede Geschwulsttheorie hat sie für sich als Beweis in Anspruch genommen. Je mehr es aber dem Tierexperiment gelingt, die Geschwulsterzeugung durch physikalische Schädigungen willkürlich nachzuahmen, desto höher ist die Bedeutung solcher Experimente einzuschätzen. Die Versuche von Stieve, von Stahr und Secher und Fibiger sind Grundlagen für die zukünftige Forschung. Wenn der Versuch von Stieve, durch Kieselsgurreizung maligne Zellen zu schaffen, nur einmal geglückt ist, so sind die durch Haferfütterung hervorgerufenen Zungen-carcinome bei Ratten wiederholt beobachtet worden. Mit der Methode von Bloch aber scheint uns ein überaus wichtiger und bedeutungsvoller Weg der experimentellen Geschwulsterzeugung eingeleitet. Das experimentell hervorgerufene Röntgencarcinom ist vielleicht diejenige Methode der Erzeugung maligner Geschwülste, welche uns die Bedingungen der malignen Entartung normaler Zellen am ehesten wird deutlich machen können. Welche Bedeutung diesen Experimenten für die Frage der ätiologischen Geschwulstforschung zukommt, darüber wollen wir noch näher ausführlich sprechen.

#### 4. Chemische Reize als Ursache von Krebs.

##### a) Klinische Beobachtungen über die Entstehung maligner Geschwülste durch chemische Reize.

Auch die Frage der chemischen Ätiologie maligner Tumoren ist zunächst auf Grund klinischer Beobachtungen in positivem Sinne beantwortet worden. Gewiß lassen sich chemische und etwa physikalische Momente nicht immer leicht trennen. So haben wir schon auf den Mundbodenkrebs der indischen Betelnuß kauenden Frauen hingewiesen, wo neben den chemischen Reizen wohl auch noch mechanische Schädigungen der Mundschleimhaut mitwirken. Ebenso kommt beim Pfeifenraucherkrebs der Lippen neben dem Druck der Pfeife der Tabakrauch als chemischer Reiz in Betracht. Die Rolle des Tabaks beim Zustandekommen krebsiger Neubildungen wird von manchen Seiten recht hoch eingeschätzt.

Besonders das Pfeifenrauchen wird als schädlich angesehen. Broders hat z. B. eine Statistik veröffentlicht, wonach beim Lippencarcinom das Pfeifenrauchen in besonders hohem Grade als Ätiologie in Frage kommt. Wacker und Schmincke glauben, daß hier wie auch für die zuweilen bei Tabakarbeitern vorkommenden Lungencarcinome die Tabakbeize als ätiologischer Faktor besonders schädlich wirkt. Das erscheint um so mehr glaubhaft, als gerade in den Ländern, wo kurze Ton- und Kupferpfeifen geraucht werden, die Tabakbeize also besonders intensiv wirken kann, das Lippencarcinom auffallend häufig beobachtet wird, z. B. in Krain (Meltzer). Auch dem Alkohol wird namentlich für die Carcinome des Verdauungstrakts eine große Bedeutung zugewiesen. Wir sehen von dem schon erwähnten Trinken heißer alkoholischer Getränke ab, bei denen ja auch noch thermische Schädigungen in Frage kommen. Kolb berichtet aber, daß in Gegenden mit erhöhtem Bierkonsum Darmkrebs besonders häufig ist, während bei Wein- und Schnapsgeuß Ösophaguskrebs prävaliert. Nach J. Wolff ist der in der Normandie häufiger vorkommende Krebs der Verdauungsorgane auf den dort sehr verbreiteten Genuß sauren Weins zurückzuführen. Janowitz gibt an, daß von 46 krebserkrankten Säufern 30,43% an Ösophaguskrebs litten, und daß von insgesamt 123 an Ösophaguskrebs Erkrankten 11,38% starke Trinker waren. Sarmiento Moraes berichtet sogar, daß von 127 an Ösophaguskrebs Leidenden 90% Potatoren waren, und Bommer meint, daß auch nach den Erfahrungen des Heidelberger Instituts in der Mehrzahl solcher Fälle regelmäßiger Schnapsgeuß zu eruieren war. Als chemisch bedingte Ursachen von malignen Geschwülsten kommen endlich eine Reihe von Schädigungen in Frage, die bei manchen Berufen besonders häufig sind. Es handelt sich hier geradezu um Berufskrebserkrankungen. Als Folge einer chemischen Schädigung gilt z. B. seit langer Zeit der sogenannte Schneeberger Lungenkrebs, der sich bei den Schneeberger Bergleuten, wie man annimmt, als die Folge der Einatmung von Koboltarsen oder von anderen giftigen Stoffen in fast 75% entwickelt. Wir lassen die Frage unentschieden, welcher Art der Tumor anatomisch ist, ob echtes Carcinom mit sarkomähnlichen Lymphdrüsenmetastasen, oder Endotheliom oder Lymphosarkom, da das für unsere Betrachtungen gleichgültig ist. Interessanter wäre es schon, wenn es sich dabei um die Einwirkung von Lebewesen, Parasiten, handelt, die aus den Grubenwässern stammen, wie Cohnheim und Weise annehmen. Wir haben ja aber der Möglichkeit des Zusammenwirkens verschiedener Faktoren schon öfters gedacht, und es wäre sehr wohl möglich, daß in allen diesen Fällen chemische, physikalische oder schließlich auch infektiöse Ursachen neben- und miteinander in Frage kommen. Eine eingehende Darstellung aller ätiologisch in Frage kommenden Möglichkeiten geben neuerdings Rostoski, Saupe und Schmorl.

Auch die bei Anilarbeitern beobachteten malignen Tumoren der Blase, meist Carcinome, die wohl zuerst Rehn beschrieben hat, gelten als die Folge einer chemischen Einwirkung der Anilinfarbstoffe. Sie treten vornehmlich im Urogenitalsystem auf. Nach Nassauer sollen bei Anilarbeitern in 27% Blasen-tumoren vorkommen, nach Oppenheimer ist diese Zahl noch zu niedrig, während Curschmann sie niedriger einschätzt. Er fand bei einer Belegschaft von 80—100 000 Arbeitern nur 177 Fälle im ganzen. Tumoranregend sollen nach Curschmann und Engel aromatische Basen und  $\beta$ -Naphthylamin sein, während Nassauer lediglich das Anilin anschuldigt. Oppenheimer sieht als

geschwulsterregend an Anilin, Benzidin, Anilin + Naphtylamin bzw. + Benzol + Toluol, Benzidin + Toluidin, Amidonaphthol bzw. Naphthylamin + Kresoldicarbonsäure. Leuenburger hält für die schädlichsten Substanzen Anilin, Toluidin und Naphthylamin. Allen gemeinsam ist eine Amidogruppe, durch deren Hydroxylierung die carcinomerzeugenden Substanzen entstehen sollen. Nach Kuchenbecker können aus Benzidin und Naphthylamin solche hydroxylierten aromatischen Amidoverbindungen sich nicht bilden. Kuchenbecker konnte aromatische Amidoverbindungen auch bei den Arbeitern nachweisen, welche den mit den schädlichen Substanzen behafteten Staub in den Fabriken einatmen. Leuenburger beobachtete den Anilinkrebs auch bei solchen Arbeitern, die die Anilinsubstanzen anwenden, nicht nur bei denen, die mit ihrer Fabrikation beschäftigt sind. Ganz sicher gelangen die schädlichen Substanzen durch Einatmung in den Körper und werden durch den Urin ausgeschieden.

Offensichtlich besteht nun nach Oppenheimer eine besondere biologische Affinität der Epithelien der ableitenden Harnwege zu den schädlichen Giften. Diese verankern sich nach Leuenburger an den Zellen des uropoëtischen Systems, bewirken eine Umstimmung ihrer biologischen Eigenschaften und ein dauernd gesteigertes Assimilationsvermögen der neugebildeten Zellen. Diese Beeinflussung der Zellen durch die schädlichen Gifte geht weiter, selbst wenn die Arbeit in der Fabrik längst aufgehört hat. Die Tumorbildung tritt sogar bei Arbeitern auf, die nur in der Nähe der Fabrik wohnen, gar nicht in ihr beschäftigt sind (Oppenheimer). Von den in den Betrieben arbeitenden, welche erkrankten, war die Arbeitszeit nach Oppenheimer 2–28 Jahre. Von Beginn der Arbeit bis zur Entwicklung des Tumors dauerte es  $9\frac{1}{2}$ –28 Jahre, im Durchschnitt 18 Jahre. Schwerin berechnet die Entstehungszeit für Fuchsin auf 12 Jahre, für Rubin auf 16–19 Jahre, Benzidin-Naphthionat 5, Benzidin 6, Naphthylamin 8 Jahre. Auch er sah Tumorbildung nach einer jahrelangen schädigungsfreien Periode. Die Revolutionierung der Gewebe bleibt also dauernd weiter bestehen, selbst wenn die Schädlichkeit aufgehört hat (Oppenheimer). Art und Intensität der Einwirkung ist weder für das zeitliche Entstehen noch für die Art des Tumors, ob gutartig oder bösartig, entscheidend. Dieselbe Substanz kann auch an verschiedenen Stellen zu histologisch ganz verschiedenen Geschwülsten führen. Von den durch Anilinwirkungen entstandenen malignen Geschwülsten sind die meisten Carcinome, nur wenige Sarkome. Leuenburger fand in gutartigen Papillomen eine sarkomatöse Umwandlung des Stromas.

Zu einer wesentlich anderen Auffassung des Anilinkrebses ist jedoch Hamilton gelangt. Er sieht mit Wignell die allen diesen erwähnten Substanzen gemeinsame Schädlichkeit in ihrem Arsengehalt. Nachdem in allen Destillationsprodukten des Teers, zu denen ja die Anilinfarbstoffe gehören, und ebenso in den Schmierölen von Slosse und Bayet Arsen nachgewiesen worden ist und 39% der von Hamilton Untersuchten zugleich auch an Hautkrebs litten, sieht er als einheitliche Erklärung auch der Anilintumoren das Arsen an.

Daß Arsen als Ursache von malignen Geschwülsten in Frage kommt, wird schon von Hutchinson angenommen. Es zeigt sich nach lange fortgesetztem innerlichen Arsengebrauch eine Arsendermatitis, auf deren Boden sich nach v. Hanseman ein Carcinom entwickelt. Auch bei den sogenannten Arsenessern kommt es nach Borst zur Entstehung von Hautcarcinomen. Nutt,

Beattie und Pye-Smith haben z. B. 26 Fälle von Krebsbildung nach längerem Arsengebrauch beobachten können. Leitch und Kenneway glauben allerdings nicht, daß es einen Arsenkrebs gibt. Sie sind überzeugt, daß es meist Hautaffektionen (z. B. Psoriasis!) selbst sind, die den Boden der Krebsbildung abgeben. Da aber bei solchen Hautleiden fast immer Arsen genommen wird, so werde dem Arsen selbst eine ursächliche Rolle nur fälschlich zugeschrieben. Indessen teilt O'Donovan doch 3 Fälle von Arsenikkrebs bei Arbeitern der Arsenindustrie mit. Kenneway wendet sich besonders gegen die Behauptung von Hamilton, daß auch der Anilinkrebs letzten Endes durch Arsen hervorgerufen werde. Das sei schon deswegen nicht der Fall, weil beim sogenannten Arsenkrebs es sich niemals um eine Blasenaffektion wie beim Anilinkrebs handelt. Der Arsenkrebs verhält sich also schon durch seine Lokalisation lediglich auf der Haut prinzipiell verschieden von der durch Anilin nur in den Harnwegen hervorgerufenen Tumorbildung.

Cookson rechnet auch die Beschäftigung mit Kreosot zu den Berufen, die zur Krebsbildung Anlaß geben können. Er beschreibt nämlich Fälle von Krebserkrankung als Folge von Kreosotschädigungen bei Arbeitern einer Kreosotfabrik.

Eine sehr viel größere Bedeutung aber als allen diesen Substanzen kommt in der Ätiologie des Berufskrebses dem Teer und den Produkten der Teerfabrikation, dem Pech, dem Paraffin, dem Ruß, den Schmierölen usw. zu, die namentlich in der englischen Industrie eine erhebliche Rolle als Ursache von Geschwulstbildungen zu spielen scheinen. Von den Berufen, die hier in erster Linie in Frage kommen, seien die Schornsteinfeger, die Ruß- und Paraffinarbeiter, alle mit Teer und Teerprodukten beschäftigten Arbeiter genannt. Neuerdings haben englische Fabrikärzte auch auf die bei Baumwollspinnern häufigen Krebserkrankungen unsere Aufmerksamkeit gelenkt. Nach Hubeny muß wohl in England dem Krebs als Berufskrankheit besonders große Beachtung geschenkt werden. Es besteht dort eine Anzeigepflicht z. B. für den Teerkrebs. Hubeny berichtet, daß in einer einzigen englischen Fabrik im I. Quartal 1920 unter 350 Arbeitern 3 Fälle von Teerkrebs vorgekommen sind.

Der Rußkrebs ist schon von Percival Pott 1775 bei Schornsteinfegern beschrieben worden und er findet sich hier meist auf der Scrotalhaut lokalisiert. Doch wechselt der Sitz der Erkrankung je nach Art der Beschäftigung und der dadurch am meisten exponierten Körperregion (Bommer). So zeigte sich die Entwicklung eines Rußkrebesses bei Gärtnern, die Ruß als Düngemittel verwendeten, ferner bei Arbeiterinnen, die Ruß beim Verpacken mit den Füßen stampften, bei Trägern von Rußsäcken am Ohr und bei Ofenheizern in Minenwerken an der Nasolabialfalte. Daß bei Schornsteinfegern der Ruß als schädigendes Moment die Ursache der Erkrankung ist, erweist die Abnahme der Erkrankung in Edinborough, als eine neue Methode der Schornsteinreinigung eingeführt wurde und umgekehrt ihr Auftreten in Hannover (Baum) mit dem Übergang von Holz- zur Kohlenfeuerung, wie Bommer hervorhebt.

Die Hautcarcinome in der Braunkohlenteer- und Paraffinindustrie hat schon v. Volkmann genauer beschrieben. Ruß, Teer und Paraffin reizen die Haut. Es kommt zu Entzündungen, Hyperplasien des Epithels, vermehrter Talgdrüsensekretion; später wird dann die Haut spröde und rissig, es kommt zu

vermehrter Schuppenbildung durch starke Hornbildung und Talgdrüsensekretion, dann zu Flecken und Papeln, und diesem ekzematösen Stadium der „Teer- oder Paraffinkrätze“ schließt sich sodann nach O. Küntzel ein chronisch-hyperplastisches mit papillären Bildungen mit Übergang in Kankroid an. Der Vorgang gleicht ganz dem schon beim Röntgenkrebs und anderen Berufskrebsen beschriebenen und wird auch, wie wir noch sehen werden, im Tierexperiment in gleicher Form beobachtet. Von Interesse ist, daß Jong, Meyer und Martineau ein Hautcarcinom beobachteten nach Anwendung eines Teerpräparates (Gudrolin) wegen eines Ekzems.

Hamilton, der, wie erwähnt, alle durch Anilinfarbstoffe hervorgerufenen malignen Tumoren auf den Arsengehalt der Substanz zurückgeführt hat, macht auch das Arsen in Ruß, Teer und Pech allein oder doch in erster Linie für die krebserzeugende Wirkung diese Stoffe verantwortlich. Bayet hält den Teerkrebs absolut für identisch mit dem Arsenkrebs. Bei beiden zeigt sich zuerst als Folge der Intoxikation eine Veränderung der Pigmentierung und Verhornungsprozesse der Haut. Insbesondere findet sich bei beiden eine Pigmentation der Conjunctiva, wie wir sie sonst bei keiner anderen Affektion beobachteten. Auch die Teleangiectasien und Xerodermien bei beiden Intoxikationen sprechen für ihre Identität. Die Teerkrankheit ist nichts als eine chronische Arsenvergiftung. Fibiger und Bang haben aber in dem von ihnen zur experimentellen Krebs-erzeugung verwendeten Teer nur 0,0003% Arsen gefunden. Bierich und Möller, sowie Teutschländer verwendeten zu ihren Versuchen einen Teer, der überhaupt kein Arsen enthielt und dabei doch krebsbildend wirkte. Del Buono hält gleichwohl den Steinkohlenteerkrebs für identisch mit dem Arsenkrebs. Der niedrige Gehalt des Teers an Arsen spreche nicht dagegen, weil sehr kleine Mengen von Arsen zur Krebserzeugung ausreichen. Dagegen spielt nach Coulon der Arsengehalt des Teers keine Rolle. Auch Kenneway hat die Auffassung von Bayet für unhaltbar erklärt. Der Anilinkrebs und der Arsenkrebs zeigen, wie er ausführt, eine vollkommen verschiedene Lokalisation. Der Anilinkrebs ist eine Blasenaffektion. Teer-, Pech-, ebenso wie der Arsenkrebs, findet sich vornehmlich auf der Haut. Aber während der Teerkrebs am Kopf, Hals, besonders aber am Skrotum und hier in 54% aller Fälle sich findet, tritt der Arsenkrebs hier nur in 20% der Fälle auf. Er befällt meist die Haut der Finger, den Stamm und die Beine, während der Krebs nach Pech, Teer oder Schieferöl sich hier nur in 40% aller Fälle findet.

Cochrane, Crawford, Scott, Southam und Wilson, Leitch u. a. haben dann in Baumwollspinnereien eine bemerkenswerte Häufigkeit des Hautkrebses festgestellt. Berg hat die einschlägige Literatur darüber neuerdings zusammengestellt. Auf 2000 Todesfälle der Spinnereiarbeiter stellt Leitch einen Fall von Scrotalkrebs fest, während allerdings bei den Schornsteinfegern schon auf 1140 Todesfälle ein Scrotalkrebs kommt. Bei den Baumwollspinnern ist die krebserregende Substanz in den zum Schmieren der Maschienen gebrauchten Mineralölen zu sehen, die ganz übereinstimmende Wirkungen mit den Paraffin-substanzen haben. Die Spindeln laufen in Lagern, die mit diesen Mineralölen eingefettet werden, dabei wird die Genitalgegend bei der Arbeit gegen eine Stange gedrückt, die mit dem Schmieröl in Berührung kommt. Die leichte Leinenkleidung der Arbeiter durchtränkt sich völlig mit dem Öl, das dann die Affektion



der Scrotalhaut hervorruft. Es kommt hier also auch ein mechanisches Moment (heftiger Druck) hinzu, um gerade die Scrotalgegend zum Sitz der Erkrankung zu machen, ebenso wie ich ja auch den Schornsteinfegerkrebs und seine Lokalisation am Scrotum mit dem mechanischen Insult der Reibung an der Kleidung und an dem Stricke, an dem sich der Schornsteinfeger herabgleiten läßt, in Verbindung bringe. Leitch betont, daß die reichliche Fettsekretion der Drüsen der Scrotalhaut ein gutes Lösungsmittel für die chemisch wirksamen Substanzen darstellt, daß sie dadurch eine sehr intensive Wirkung ermöglicht. Pechrückstände und Ruß in Talgdrüsenfett gelöst, machen auch im Tierexperiment besonders leicht Tumoren. Auch Passesy hat durch ätherische Extrakte aus Ruß künstlich den Rußkrebs bei Mäusen erzeugen können. H. C. Roß, dem wir eine umfassende Arbeit über den Berufskrebs auf Grund des amtlichen englischen Materials verdanken, bezieht die Erkrankung auf eine Prädisposition, welche durch eine Reihe von Industrieprodukten verursacht wird. Er meint also, daß diese chemischen Substanzen nur die Vorbedingung für den Tumor schaffen, zu der noch ein auslösendes Moment hinzutreten müsse. Die größte Gruppe der Erkrankungen wird durch Substanzen der Steinkohlendestillation hervorgerufen, namentlich bei den Arbeitern der Brikettherstellung. Die Beschäftigung mit Kohle und Kohlenstaub gehört nicht zu den krebserzeugenden Faktoren, auch nicht die mit den harten Kohlensorten, die im Hochofenprozeß verwendet werden. Dagegen ist die weiche erdpechhaltige Kohle, mit der die Gaswerke betrieben werden, von großer ätiologischer Bedeutung. Namentlich bei der fraktionierten Destillation des Gaswerkteers sind die Schädigungen der damit beschäftigten Arbeiter besonders erheblich. Es werden bei dieser Destillation bekanntlich Benzol, Phenol, Pyridin und Chinolinbasen, Naphthalin, schwere Mineralöle, Anthracen, Phenantren und Derivate dieser Stoffe gewonnen. Die mittleren Fraktionen, dann das rückständige Pech und der ihm gleiche Ruß machen die wesentlichsten Schädigungen, der Ruß begünstigt durch sein Ölgehalt, wie auch Roß betont, die Resorption des wirksamen Agens noch besonders. Ein mechanisches Moment lehnt er ab, da gerade bei allen den verschiedenen krebserzeugenden Substanzen die mechanische Reizung sehr gering ist, während sie z. B. beim Kohlenstaub, der nie Krebs verursacht, am größten ist. Die Stadien der Krebsentwicklung von der Entzündung zur Papel- und Warzenbildung bis zum Erscheinen der krebsigen Entartung haben wir schon geschildert. Als die Studie von Roß 1918 erschien, kannten wir nur die Erfahrungen der Klinik. Nunmehr wissen wir aus den zahlreichen Arbeiten, die mit Teer, Ruß und anderen Substanzen im Tierexperiment Krebserzeugung beschreiben, über alle diese Dinge sehr viel mehr. Der experimentelle Teerkrebs ist diejenige Form der künstlich hervorgerufenen Tumoren, welchem für unsere Kenntnisse von der Ätiologie der malignen Tumoren sehr erhebliche Bedeutung zukommt.

#### **b) Die experimentelle Erzeugung maligner Geschwülste durch chemische Substanzen (Teer, Ruß, Arsen usw.).**

In unseren früheren Darstellungen haben wir über die Versuche berichtet, durch Injektionen von chemischen Substanzen experimentell die Bildung bösartiger Geschwülste hervorzurufen. Ich erinnere an die Arbeiten von B. Fischer mit Scharlachöl und ihre Nachprüfung durch Stoeber, Stahr, Jores u. a.,

weiter an die Experimente mit Indol und Skatol von Wacker und Schmincke, von Ch. P. White mit höheren Fettsäuren und Terpentin, die allesamt nicht zur Bildung maligner Geschwülste geführt haben. Erst Yamagiwa und Ohno haben unter 41 Hühnern, die sie mit Einspritzungen von Scharlachöl in den Eileiter behandelten, in 3 Fällen die Bildung eines Adenocarcinoms beobachten können. Dabei traten auch peritoneale Metastasen auf. Es ist das wohl als die erste durch chemische Substanzen experimentell hervorgerufene bösartige Geschwulstbildung anzusehen. Ferner berichtet Umehara, daß er durch Injektion von Sudan III-Olivenöl in ein Fibrom der Ratte eine sarkomatöse Umwandlung der Geschwulst hervorgerufen hat. Winternitz soll durch Verätzung der Bronchien mit Salzsäure einmal ein Bronchialcarcinom bei Kaninchen haben entstehen sehen. Man hat auch versucht, durch Einatmen von Anilin, Toluidin, Naphthylamin und Benzidin bei Kaninchen, Ratten und Mäusen Blasentumoren zu erzeugen (Jaffe). Diese Versuche sind ebenso negativ geblieben wie die von Haxthausen, durch Einwirkung von Anilin auf die Kaninchenhaut zu einem Ergebnis zu gelangen. Mehr wie atypische Epithelwucherungen ließ sich nicht erreichen.

Auch die bekannten Experimente von Hanau, Brosch, Cazin u. a. mögen aus historischen Gründen hier erwähnt sein. Sie waren alle auf dem richtigen Wege, als sie ihre Versuche mit Teer, Ruß und Paraffin unternahmen. Aber sie haben die Arbeiten zu früh aufgegeben, wie Orth meint. Orth hielt es für notwendig, alle diese Versuche über einen längeren Zeitraum auszudehnen, um so die intensivere Einwirkung solcher Substanzen beim Menschen besser nachzuzahlen. In der Tat hat die längere Zeit durchgeführte Teerpinselung durch Yamagiwa und Ichikawa schließlich zu dem gewünschten Resultat geführt und das experimentelle Teercarcinom ist heute die am leichtesten zu erzielende experimentelle Geschwulst geworden und damit die sicherste Stütze der Reiztheorie.

**Der Teerkrebs.** Yamagiwa und Ichikawa benutzten zu ihren grundlegenden Versuchen die innere Fläche des Kaninchenohres, die sie nach der Beschreibung Yamagiwas jeden 3. oder 4. Tag mit Steinkohlenteer an einem bestimmten Bezirk durch japanische, an der Spitze abgestutzte Federn bepinselten. Die alte Teerschicht wurde jedesmal mittels Pinzette abgehoben und gereinigt, wobei öfters ein Epithelpfropf mit hinausgerissen wurde und kleine Blutungen entstanden. Im Zeitraum von 1—1½ bis mehreren Monaten nach dem Beginne der Teerpinselung sieht man an der Innenfläche des Ohres einzelne oder meist multiple bis reiskorngroße Knötchen (bis über 20 an der Zahl) entstehen, die sich allmählich vergrößern, so daß daraus bald gestielte polypöse oder papillomatöse, bald mehr breitbasische platte Folliculoepitheliome wachsen. Diese Folliculoepitheliome bilden sich bei den Tieren, welche über 150—175 Tage die Behandlung vertragen, in 70—100%.

Die Bildung dieser Folliculoepitheliome geschieht nach der histologischen Untersuchung in folgender Reihenfolge: Hyperkeratose als direkte Folge des Teerreizes, Retention der Hornschuppen im Haarfollikel, Hornzystenbildung, daran anschließend anfänglich einfache typische, später atypische hochgradige Hyperplasie der Basalzellen an der äußeren Haarscheide, danach Bildung von Epithelsprossen, welche

in die Umgegend, später auch in die Tiefe eindringen. Man trifft als Wachstumszentren der so entstandenen Folliculoepitheliome dann ein bis mehrere Haarfollikel.

Das aus den Basalzellen der äußeren Haarscheide hervorgehende Folliculoepitheliom ist noch eine präcanceröse gutartige Epithelialgeschwulst, die mit dem Aufhören oder selbst während der Fortsetzung der Teerpinselung sehr häufig sich zurückbilden kann. Mit der fortschreitenden Anaplasie der immer weiter hyperplasierenden Epithelzellen beobachtet man jedoch allmählich Übergangsformen des einfachen Folliculoepithelioms in beginnendes Carcinom und endlich die Entstehung von ausgesprochenem Cancroid mit Metastasenbildung unter zunehmender Kachexie der Versuchstiere, so daß durch alleinige Fortsetzung der Teerpinselung an der Innenfläche des Ohrflügels bei 178 Tieren bzw. 275 Ohren 16 Fälle von ausgesprochenem Cancroid (5,8%), 25 Fälle von beginnendem Cancroid (9,1%) und 22 Fälle von Übergangsformen des Folliculoepithelioms in Cancroid (8%) erzeugt werden konnten. Das Teercarcinoid am Kaninchenohr pflegt bald geschwürig zu zerfallen, die Knorpelschicht zu durchwuchern und den ganzen Ohrflügel schließlich zu perforieren. In 3 Fällen kam es zu Metastasen der gleichseitigen Ohrwurzellymphknoten, in einem Falle auch der Submaxillardrüsen. Diese Tiere gingen unter starker Abmagerung, bis auf die Hälfte reduziertes Körpergewicht, zugrunde. Bemerkenswert ist, daß die schwach hyperkeratotischen breitbasischen Formen des Folliculoepithelioms mit schmieriger Oberfläche die meisten Fälle krebsiger Umwandlung geliefert haben. Alle 25 Fälle von beginnendem Carcinom und die meisten von den 16 ausgesprochenen Cancroidfällen sind aus dieser Form hervorgegangen. In 2 Fällen entwickelte sich das Carcinom aus einem gestielten Papillom, aus dem sich zuerst ein Hauthorn gebildet hatte. Vom Beginn der Pinselungen bis zum Auftreten des Carcinoms verging eine mehr minder lange Zeit. Die kürzeste Dauer betrug 103 Tage, die längste 565 Tage. Von Bedeutung ist die schon bei dieser Gelegenheit beobachtete Tatsache, daß die Wucherung auch nach dem Aufhören der Pinselung nicht sistierte.

Halberstädter, dem es ebenfalls gelang, am Kaninchenohr Teercarcinome zu erzeugen, weist darauf hin, daß Entstehung und Verlauf dieses experimentell hervorgerufenen Carcinoms weitgehende Ähnlichkeit mit den entsprechenden Verhältnissen beim Röntgencarcinom des Menschen haben. Nur ist die Entwicklung beim letzteren über viele Jahre hingezogen, während sie beim Teercarcinom in mehreren Monaten beendet ist. Bei beiden entwickeln sich zunächst multiple Warzen, die gutartig bleiben oder ganz verschwinden können. Nur eine kleine Zahl dieser Warzen geht in Carcinome über. Bemerkenswert ist ferner der Hinweis Halberstädters, daß die präcancerösen Warzen nach vorhergehendem Haarausfall auch an den Stellen des Ohres auftreten, wo nicht direkt mit Teer gepinselt wurde. Auch Borst ist die Erzeugung von Krebs des Kaninchenohrs durch Teerpinselung gelungen, und ebenso war Menetrier bei seinen Experimenten am Kaninchen erfolgreich.

Yamagiwa und Ichikawa haben ferner nach dem Vorgange von Bayon Gemische von Lanolin mit Teer bzw. Extrakten des Teers in die Mamma von Kaninchen eingespritzt und in 12 Fällen unter 72 Tieren von den Milchdrüsen­gängen ausgehende Plattenepithelcarcinome oder Adenocarcinoide beobachtet,

in einem Falle mit Metastasenbildung. Als Ergebnis ihrer weiteren Versuche dieser Art buchten Yamagiwa und Murayama, daß sie in 12 $\frac{1}{2}$ % aller mit Teerinjektionen in die Mamma behandelten Kaninchen Carcinombildung beobachten konnten. Bei 188 Tieren entwickelten sich 9 mal Plattenepithelcarcinome, 5 mal Epitheliome und 6 glanduläre Formen. 3 Fälle zeigten verschiedenartigen Bau. In 2 Fällen kam es zu Drüsenmetastasen. Endlich hat Yamagiwa über neue Versuchsreihen berichtet, bei denen nur weibliche Tiere benutzt wurden, um zugleich den Einfluß von Schwangerschaft und Geburt zu studieren. Injiziert wurden Lanolinteerextraktgemische, reiner Teer und Lanolinteergemische. Es gelingt dabei stets die Erzeugung von bösartigen Epithelialgeschwülsten. Injektion von Teerextraktlanoltingemisch ruft aber eine weniger starke Hyperplasie der Epithelien hervor als die Einspritzung von reinem Teer oder einem Gemisch von Teer und Lanolin. Wiederholte Injektionen von Teer bzw. Lanolinteer wirken auf die Injektionsstelle teerabsceßbildend und regen Hyperkeratose und atypische Hyperplasie der Oberflächen- bzw. Follikel-epithelien, metaplastische Hyperplasie und Carnifikation der Milchgangsepithelien an. Dadurch entstehende Hornzysten und Teerabsceßhornzysten treiben aus ihrer Wand in das umgebende Granulationsgewebe Epithelsprossen, welche darin infiltrativ zu wachsen beginnen und Epithelnetze und -schläuche bilden. Aus den metaplastierten Milchgangsepithelien werden in mehreren Fällen Epithelzapfen nach dem Lumen oder in die Umgebung neugebildet, so daß in 2 Fällen Adenocarcinome entstehen. Ein reiner Drüsenkrebs ließ sich nicht erzeugen, das Drüsenparenchym, also der sezernierende Teil des Organs, geht durch die Injektionen offenbar zugrunde. Im ganzen ist es Yamagiwa und seinen Mitarbeitern gelungen, bei 23 von 188 Kaninchen, also in 12,23%, durch monatlich ein bis 2 malige Injektion von wäßrigem Teerextrakt, reinem Teer, Gemisch von Teer und Lanolin, teerhaltigem flüssigen Paraffin oder Olivenöl, flüssigem Paraffin von etwa 0,3 bis 0,5 ccm in die Mamma Cancroid oder Adenocancroid, aber kein Drüsencarcinom zu erzeugen. Die Zahl ist bemerkenswert hoch angesichts der Tatsache, daß bei Kaninchen Brustdrüsenkrebs spontan überhaupt nicht oder doch nur verschwindend selten vorkommt. Endlich berichten Yamagiwa, Suzuki und Mirayama über die Entstehung eines Mixofibrosarkoms bei einem Kaninchen nach 13 Injektionen von Teerextraktlanolin, Lanolinteer und reinem Teer in die Milchdrüse. Der Tumor war sehr langsam in ca. 2 Jahren zu Mandarinengröße herangewachsen, wurde alsdann extirpiert und erwies sich als Spindelzellensarkom. Es trat dann ein Rezidiv auf, von dem ein Teil entfernt wurde und sich auf das Ohr von Kaninchen transplantieren ließ. Der zurückgelassene Tumorteil wuchs bösartig weiter, machte Lungenmetastasen und richtete das Tier schließlich unter zunehmender Kachexie zugrunde. Diese Tumorbildung wird als die Folge des chronischen Teerreizes auf die Bindegewebelemente erklärt. Bonne hat neuerdings auch am Rücken von Kaninchen den experimentellen Teerkrebs erzeugen können. Ichikawa berichtet, daß ihm die experimentelle Teerkrebsbildung am Kaninchenohr nunmehr in 100% gelinge.

Wesentlich umfangreicher als die Experimente an Kaninchen sind indessen die zahlreichen Arbeiten, die sich mit der Erzeugung von Teertumoren bei Mäusen beschäftigen, die sich als besonders geeignete Versuchstiere erwiesen haben. Hier hat zuerst der japanische Forscher Tsutsui grundlegend

gearbeitet. Er pinselte eine beschränkte Stelle der Rückenhaut und fand unter 67 Mäusen, die mehr als 100 Tage nach Beginn der Steinkohlenteerapplikation noch lebten, bei 35 Tieren Papillombildungen, die in 16 Fällen als echte Carcinome, in einem Falle als ein Sarkom sich erwiesen. In 2 Fällen kam es zur Bildung von Lungenmetastasen. Später nahm dann Fibiger in großem Maßstabe und mit bemerkenswertem Erfolge in Gemeinschaft mit seinem Mitarbeiter Bang diese Versuche bei weißen Mäusen auf, und zwar pinselten sie jeden 2. Tag Steinkohlenteer an derselben Stelle der Rückenhaut. Zuerst kam es zu Entzündungserscheinungen an der gepinselten Stelle mit diffuser Keratosenbildung, zu hornartigen Warzen oder Papillomen, die von enormen Schichten verhornenden Epithels bedeckt waren und zu großen Hauthörnern sich entwickelten. Am Boden oder in der nächsten Umgebung dieser Bildungen kam es dann zur Entwicklung echter Carcinome, meist erst nach vielen Monaten (über  $\frac{1}{2}$  Jahr), und zwar bei sämtlichen 23 Mäusen, die die erste Teerpinselung mehr als 6 Monate überlebten, in 21 Fällen zu stark verhornenden Cancroiden, bei 2 Tieren zu Carcinosarkomen. In 6 Fällen zeigten sich Lymphdrüsenmetastasen bis zu Haselnußgröße, in anderen Fällen auch Lungenmetastasen bis Erbsgröße. Eine Reihe der so erzeugten malignen Geschwülste ließ sich transplantieren, wobei insbesondere die Transplantation des Carcinosarkoms schließlich zur Entwicklung rein sarkomatöser Tumoren führte, wie wir das auch schon früher in der experimentellen Geschwulstforschung beobachten konnten. Die Versuche sind dann noch später von Bang fortgeführt worden, mit dem Ergebnis, daß von 52 Mäusen, die 6—7 Monate mit Teer gepinselt worden waren, 50 Tiere Carcinombildung zeigten. Von 86 beobachteten Tumormäusen nach Teerpinselung traten bei 22 Tieren Metastasen auf.

An die Mitteilungen der japanischen Autoren und Fibigers schloß sich dann eine große Anzahl von Experimentaluntersuchungen, die besonders an die Namen Deelman, Bloch und Dreyfuß, Lipschütz, Bierich, Teutschländer, Borst, Mertens, Döderlein, Ménetrier, Leitch, Kenneway, Murray, Seedorf, Parodi und vielen anderen Autoren anknüpfen, auf die ich im Verlaufe dieser Darstellung noch eingehen werde. Daß ich nicht alle Namen an dieser Stelle nenne, soll also kein Werturteil bedeuten. Als wichtigstes Ergebnis dieser Arbeiten sei schon jetzt hervorgehoben, daß es nicht nur mit Teer, sondern auch mit einer großen Reihe von anderen Substanzen, die klinisch von Bedeutung sind, gelungen ist, im Tierexperiment maligne Tumoren zu erzeugen.

Nach der Teerung der Haut von Mäusen kommt es zunächst zum Haarausfall, und zwar schon nach weniger Tagen. Nach 10—12 Wochen bilden sich dann in wechselnder Zahl kleine kuppelförmige Erhebungen, die sich nach Deelman als runde, scharfbegrenzte Verdickungen der Oberhaut repräsentieren. Aus einem kleinen Teile dieser Fleckchen entstehen dann kleine gestielte Papillome, ein anderer Teil zeigt bald geschwürigen Zerfall, der dann immer größere Ausdehnung annimmt. Die Papillome können früher oder später abfallen und hinterlassen dann einen Epitheldefekt, aus dem sich schließlich ein Carcinom bilden kann.

Deelman hat die mikroskopischen Veränderungen, die die Teerung im einzelnen macht, in ihren verschiedenen Phasen — er unterscheidet 3 Stadien — folgendermaßen geschildert. Das 1. Stadium zeigt rein papillomatöses Wachs-

tum oder Haarsäckchen- bzw. Talgdrüsenwucherungen. Hier fehlt das Tiefenwachstum vollkommen, es kommt lediglich zu hyperplastisch-hypertrophischen Epithelwucherungen, die von den Deckzellen, den Zellen der Haarsäckchen und den Talgdrüsen ausgehen. In einigen von diesen Gebilden zeigt sich zwar ein schnelleres Wachstum, aber es ist nirgends ein Anzeichen von Bösartigkeit zu beobachten. Im 2. Stadium aber sieht man in diesen Gebilden bereits atypische Wucherungen auftreten, Unregelmäßigkeiten der Verhornung und beginnendes Tiefenwachstum. Alle diese Abweichungen von der einfachen Hypertrophie und Hyperplasie entstehen, was von Deelman besonders hervorgehoben wird, multipel, so daß sich das ganze Papillom oder die Haarsäckchenhypertrophie an dieser Atypie beteiligt. Endlich kommt es zur ausgesprochenen Carcinombildung. Das atypische Wachstum der geschilderten hypertrophischen Epithelgebilde erfolgt in immer größerem Umfange in bösartiger Weise, und zwar nicht nur an einer Stelle, sondern multipel an verschiedenen Stellen, also multizentrisch. Die Krebsentwicklung geschieht also in den Zentren des zunächst gutartigen Wachstums. Auch in den frühesten Stadien der Entstehung der Geschwulst war der Ausgang des Tiefenwachstums fast immer inmitten einer gutartigen Epithelhypertrophie nachzuweisen. Die Schilderung der mikroskopischen Vorgänge zeigt bei fast allen Untersuchern dasselbe Bild, wir werden auf Einzelheiten, die von prinzipieller Bedeutung sind, noch zurückkommen. Bloch und Dreyfuß meinen allerdings, daß sich das Carcinom lediglich im ektodermalen Anteil des Hautorgans entwickelt, nicht aber in den Haarfollikeln, eine Anschauung, die Deelman ablehnt. Ménetrier unterscheidet ausdrücklich Formen, die aus den Zellen der Haarfollikel hervorgehen und solche, die aus diffusen, papillomatösen Bildungen entstehen. E. Möller konnte schon nach den ersten 2 Wochen der Teerpinselung in der äußerlich normalen Haut die Epithelhypertrophien mikroskopisch nachweisen. Döderlein sah neben unzweifelhaften Carcinomen auch öfter Tumoren sich bilden, die er mit Borst als Carcinome bezeichnet, die gleichsam eine Mittelstellung zwischen Papillomen und echten Carcinomen einnehmen, während eine dritte Kategorie von Tieren nur atypische Epithelwucherungen zeigten, die nicht mehr bösartigen Charakter annahmen.

**Lokalisation des Teerkrebses. Entstehung von Teersarkom und Melanom.**  
**Verhalten verschiedener Tierarten gegen carcinogene Substanzen.** Von diesen Feststellungen ausgehend, müssen nun mehrere Fragen besonders besprochen werden. Zunächst sei hervorgehoben, daß fast die meisten dieser Arbeiten von Teerkrebs der Haut von weißen Mäusen sprechen. Seedorf hat freilich durch Einspritzungen von reinem Teer in die Mamma von weißen Mäusen nach 8—9 Monaten die Entwicklung eines echten Adenocarcinoms der Brustdrüse beobachtet, bei dem auch Metastasen in den Lungen und in den inguinalen Lymphdrüsen nachweisbar waren, und das sich auch auf weitere Mäuse transplantieren ließ. Bemerkenswert ist, daß bei Kaninchen nach Seedorf durch Einspritzung in die Mamma die Produktion eines Tumors nicht gelungen ist, ganz im Gegensatz zu den schon geschilderten positiven Mitteilungen der japanischen Autoren (Yamagiwa und seine Mitarbeiter), Als geeignete Studienobjekte für den Teerkrebs haben sich im Anfang nur Kaninchen und weiße Mäuse erwiesen. Meerschweinchen und Ratten aber verhielten sich, wie es zuerst erschien, refraktär. Diese natürliche Resistenz

ist freilich keine absolute. Denn es gibt eine Reihe von Beobachtungen über experimentell erzeugten Teerkrebs auch bei Ratten. Ménetrier und Derville haben durch wiederholte Injektion kleiner Teermengen in das perigastrische Gewebe bei einer Ratte ein Carcinom der Schleimhaut des Vormagens erzeugt. Es kam zu Entzündungserscheinungen ausschließlich am Plattenepithel des Vormagens mit Papillombildung und Übergang zu einem malignen Epitheliom, ein bemerkenswertes Spiegelbild aller der Vorgänge, die wir beim Spiropterkrebs Fibigers kennen lernen werden. Maisin und Picard berichten, daß ihnen die experimentelle Erzeugung eines Blasenkrebses bei einer Ratte gelungen sei. Sie spritzten eine geringe Menge eines Gemisches von Paraffin + Teer + Scharlachrot und später noch einmal einige Tropfen Teer allein in das Blasenlumen und sahen 5 Monate später eine Carcinombildung der Blasen-schleimhaut. Endlich hat Teutschländer noch Injektionen von Teer in den Uterus bei einer Ratte ein Carcinoid der Uterusschleimhaut beschrieben, während bemerkenswerterweise Vulva und Vagina von der Erkrankung frei blieben. Schon hieraus ist also ersichtlich, daß offenbar bei Ratten eine Carcinombildung durch Teer gegenüber Kaninchen und Mäusen zu den Seltenheiten gehört. Noch seltener ist der Teercarcinom beim Meerschweinchen. Nur Polettini beschreibt einen Fall von Teercarcinom in der Gallenblase eines Meerschweinchens nach Injektion von Teer in das Lumen des Organs. Wucherungsvorgänge der Schleimhaut, zugleich kombiniert mit Steinbildung, leiteten zur Entwicklung des malignen Tumors über. Nach Kazama gelingt es bei Meerschweinchen, durch künstliche Ulceration an der Serosa der Eingeweide unter gleichzeitiger Applikation von Pityrol, Lanolin und Teer Papillome zu erzeugen, die schließlich bösartig werden. Namentlich reagiert die Gallenblasenschleimhaut. Es ist also zu sagen, daß durch Teer bei Kaninchen und Mäusen sehr häufig, seltener bei Ratten, und bei Meerschweinchen nur in einem Falle ein Carcinom experimentell zu erzeugen war. Yorstad sah auch im zelligen Mesenchym von Embryonen nach Teerinjektion dichte Massen von Bindegewebszellen, die unter weiterer Teerzufuhr sarkomatös wurden.

Offensichtlich wirkt nun der Teer schädigend in erster Linie auf die Epithelien und hier bemerkenswerterweise fast nur auf die Plattenepithelien, wobei noch auffällige Unterschiede der Empfänglichkeit der Plattenepithelien in den verschiedenen Organen und Organsystemen bei den verschiedenen Tierarten sich zeigen, die uns noch beschäftigen werden.

Sehr viel seltener als eine Carcinombildung wird eine Sarkomentstehung durch Teer beschrieben. Bei Mäusen haben Deelman und Lipschütz nach der Teerung der Haut sarkomartige Tumoren beobachtet, ebenso wie Mandl und Stöhr. Fibiger und Bang beschrieben ein Carcinosarkom der Maus und auch Leitch sah unter der geteerten Stelle im Bindegewebe vereinzelt Sarkombildung und schließt daraus, daß derselbe Reiz (Teer) also verschiedenartige Tumoren machen kann. Russell hat sogar Osteosarkombildung nach Teer gesehen. Borst hält alle diese Sarkome lediglich für morphologische Veränderungen von epithelialen Zellen, also nicht für bindegewebige Tumoren. Roussy, Leroux und Peyre sind der gleichen Anschauung und sprechen von Epithelsarkomen, also von Tumoren mit scheinbaren morphologischen Veränderungen. Auf gleichem Standpunkte stehen auch Bloch und Dreyfuß,

sowie E. Möller. Dagegen hat Russell bei Mäusen und Ratten nach subcutaner Injektion von Teer sarkomatöse Tumoren, die sicher aus den Bindegewebszellen hervorgehen, beschrieben und Lipschütz beobachtete bei schwarzen und bunten Mäusen nicht nur Sarkombildung, sondern auch die Entwicklung von Melanomen. Auch K. Löwenthal beschreibt Spindelzellensarkombildung bei weißen Mäusen nach intraperitonealer Injektion von Teeröl. Endlich gelang es Murphy und Landsteiner aus einem Rückstand bei der Teerfabrikation durch Lösen in Benzin, Waschen und Wiedereindampfen dieser Lösung ein Produkt zu gewinnen, das Sarkome bei Hühnern hervorruft. Sie spritzten die Substanz zusammen mit Embryonalzellen in die linke Brust von jungen Hennen und fanden von 10 Tieren nach ca. 5 Monaten bei zweien maligne Geschwülste vom Typus des Spindelzellensarkoms, nachdem die anfänglichen teratoiden Tumoren zugrunde gegangen waren. Ein Tumor, der sehr bösartig verlief und Metastasen in Leber und Lunge setzte, erwies sich als transplantabel. Versuche, mit Extrakten und pulverisiertem Tumormaterial, ähnlich wie mit dem Hühnersarkom von Peyton Rous, den Tumor zu erzeugen, fielen negativ aus. Das gleiche Experiment glückte Carrel durch Verwendung von Arsen und Indol.

**Das krebserzeugende Agens im Teer. Andere krebserzeugende Substanzen.** Der zu allen diesen Versuchen benutzte Teer ist, wie bekannt, ein Gemisch von sehr verschiedenen Substanzen. Es war daher von Interesse, zu untersuchen, welche Teersorten am besten wirken, ferner, ob und welche einzelnen Bestandteile des Teers zur Krebsbildung besonders geeignet sind und weiter, ob es auch noch andere chemische Substanzen gibt, welche wie der Teer carcinogene Eigenschaften zeigen.

Als geeignet zur Krebserzeugung haben sich am meisten die Gaswerkteere erwiesen. Kenneway fand ebenso wirksam den Holzteer, sehr wenig den Koksofenteer, gar nicht den Hochofenteer. Bloch und Dreyfuß haben dann gefunden, daß sich im Teer als die wichtigste Substanz eine bei 370—440°, also sehr hoch siedende, in Benzol lösliche, von niedrigsiedenden Kohlenwasserstoffen, Basen und Phenolen befreite Fraktion gezeigt hat. Mit dieser Fraktion gelang ihnen in 4 Monaten in fast 100% die Erzeugung maligner Geschwülste, mit 80% Metastasen, die 3 mal so oft in den Lungen als in den regionären Lymphdrüsen auftreten. Die niedrig siedenden Phenole und Basen des Rohteers sind nicht krebserzeugend, sie bilden nur gutartige Epithelwucherungen. Jordan hat auf Veranlassung von Teutschländer ähnliche Versuche angestellt. Mit dem Teerrückstand, der bei Destillation über 400° als Gasteerpech zurückbleibt, ließ sich, wie Teutschländer berichtet, bei 95 Tieren nur in 3 Fällen ein Carcinom erzeugen, das ist in 3% bzw. 16% der über 4 Monate gepinselten Mäuse. Auch mit Anthracenöl hat sich nur einmal eine Carcinombildung erzielen lassen, wobei bemerkt sei, daß das Anthracenöl bei 400° in das Destillat übergeht, also doch noch in dem von Bloch und Dreyfuß benutzten optimal wirksamen Rückstand vorhanden ist. Teutschländer gibt an, daß seine Resultate mit Anthracenöl und Teerpech entschieden schlechter sind als mit Vollteer. Bei der Pechbehandlung treten zwar die ersten Veränderungen der geteerten Haut viel schneller auf, aber die maligne Entartung bleibt meist aus. Der verschiedene Gehalt von Rückständen (Pech) im Steinkohlenteer (Gasteer) ist nach Teutsch-



länder ein Grund für die Beobachtung, daß an verschiedenen Gasanstalten ein sehr verschieden wirksamer Teer geliefert wird (Deelman). So erklären sich wohl auch die Differenzen mit den Mitteilungen von Bloch und Dreyfuß. Murray hat vergleichende Pinselungen mit Vollteer und ätherischen und alkoholischen Extrakten gemacht und die besten Erfolge mit dem ätherischen, die schlechtesten mit dem alkoholischen Extrakt erzielt. Petit, der mit den über 300° siedenden Destillaten des Teers die besten Resultate erzielt hat, glaubt, daß dem reichlichen Gehalt an Acridin die Wirkung zuzuschreiben sei, ebenso hat Maisin in dem über 350° siedenden in Benzol löslichen Bestandteil die wirksamste cancerogene Substanz des Teers gesehen. Beim Gasteer fand auch Deelman und ebenso Döderlein die in der horizontalen Retorte entstandene Teerfraktion wegen ihres hohen Pechgehalts gegenüber den in den vertikalen, bei Temperaturen von 900–1000° entstandenen Produkten als erheblich wirksamer. Kennaway bemerkt, daß im Holzkohlenteer nur der bei hoher (über 600°) Temperatur gewonnene Bestandteil wirksam ist, während die Wirkung des bei niedrigeren Hitzegraden gewonnenen Produkts ihm fraglich erscheint. Dagegen ist ein Unterschied der krebserzeugenden Wirkung zwischen dem bei hohen oder niedrigen Temperaturen gewonnenen Hochofenteer nicht vorhanden. Im Gaswerkteer ist die Carcinom-bildende Komponente bei 250° der Kreosotbestandteil, bei 500° das Pechdestillat. Deelman fand die bis 345° destillierenden Substanzen des Teers nicht carcinombildend. Aus dem Rückstande lassen sich mit Toluol, Aceton und Benzol die carcinogenen Substanzen extrahieren. Nach Entfernung des Toluols im Rückstand bei fraktionierter Destillation war die Fraktion zwischen 150° und 255° am wirksamsten. Sehr beachtenswert ist ein Experiment von Russell, der durch mehrfach wiederholte Einpflanzung von kleinen Steinkohlenteerstückchen bei Ratten und Mäusen Krebsbildung, einmal auch ein Osteosarkom entstehen sah.

Die experimentelle Krebserzeugung ist außer mit Teer mit allen Substanzen gelungen, welche für die Ätiologie des Berufskrebses in Betracht kommen.

Leitch hat mit Paraffin und mit den aus Ölschiefer gewonnenen Mineralölen bei weißen Mäusen Carcinome und Sarkome hervorrufen können und Passet hat mit dem Ätherextrakt einer erstarrten Rußleimpaste ebenfalls experimentellen Krebs entstehen sehen. Ausführlicher berichtet er mit Carter-Braine über diese Versuche. Die wirksame Substanz stellten sie aus Erdpechruß durch Behandlung mit ungelöschtem Kalk, Lösen in Äther und Wiedervertreiben des Äthers her. Nach dem Pinseln mit dieser Fraktion bilden sich zuerst Warzen, aus denen nach monatelanger Pinselung dann wie beim Teerkrebs die malignen Tumoren entstehen. Carcinomerzeugend ist besonders der über 190° siedende Anteil dieser so gewonnenen Substanz. Teutschländer hat mit Recht darauf hingewiesen, daß, wenn auch die niedrig siedenden Bestandteile des Teeres sich nicht als brauchbar erwiesen, sie sich doch aus Bestandteilen zusammensetzen, deren krebserzeugende Bedeutung (Paraffin, Anilin) längst bekannt ist. Hoffmann, Schreus und Zurhelle erhielten nach Paraffinpinselungen gestielte Talgdrüsenadenome mit maligner Entartung, nach Steinkohlenteer ulcerierte Hauthörner mit Übergang in Hornkrebs und nach Neutralöl flache Knoten von papillomatösen, carcinomatösem Bau. Sie messen also der verwendeten Substanz einen besonderen Anteil an dem Charakter der Neubildung bei.

A. Sternberg hat auf Veranlassung von K. Herxheimer mit Vollteeren gearbeitet, die seit Jahren speziell in der Frankfurter Universitätsklinik therapeutisch verwendet werden. Er gebrauchte Carboneol, einen in Tetrachlorkohlenstoff gelösten Steinkohlenteer, dann Lithantrol (Teer in Chloräthyl und Alkohol gelöst) und endlich Carboterpin, eine Lösung von Steinkohlenteer in Terpenen. Mit allen 3 Lösungen gelang die Erzeugung von Hautkrebs 6 Monate nach Beginn der Pinselung als deutlich ulcerierter Tumor nachweisbar, 2 mal mit Metastasenbildung. Die Erzeugung von Carcinom gelang auch mit Pyrrol und Benzidin (Bierich).

Endlich seien die Arbeiten von Kenneway über krebsproduzierende Substanzen erwähnt. Er arbeitete mit Acetylen von 700°, 800° und 900°, mit ebenso heißem kalifornischen Petroleum, ferner mit Isopren, Kohle, menschlicher Haut und Hefen. Die Substanzen wurden durch eine Siliciumtube geleitet, die zur entsprechenden Temperatur erhitzt war und in deren vorderem Drittel die betreffende Substanz enthalten war, während in den hinteren zwei Dritteln poröser Ton und in angeschlossenen Vorlagen Kaliumpermanganat, Schwefelsäure, Silbernitrat und Ätzkalk vorhanden war. Das Kondensationsprodukt (Ammonkarbonat, Kohlenstoff, flüssiges Wasser und Teer) wurde in kalten Vorlagen aufgefangen und mit Wasser und Äther geschüttelt, die ätherische Lösung mit Wasser behandelt, der Äther im Vakuum abgezogen und der Rückstand — ein schwärzliches Öl — 2 mal in der Woche Mäusen zwischen die Schulterblätter eingespritzt. Die höheren Temperaturen von Kohle, Petroleum und Isopren bewirken schnellere und in höheren Prozentzahlen auftretende Krebsbildung, bei den niedrigeren Temperaturen entstandene Derivate waren bei diesen Stoffen weniger wirksam. Dagegen waren Acetylenprodukte bei 700° wirksamer als bei 800° und 900°, weil offenbar bei den höheren Temperaturen das Acetylen in Wasserstoff und Kohlenstoff zerfiel. Als besonders interessant sei die Tatsache verzeichnet, daß Kenneway auf diese Weise auch aus der normalen, von Fett völlig befreiten Haut von Menschen eine Substanz gewann, die bei Mäusen Krebs hervorruft. Auch Teer, der sich als nicht wirksam erwiesen hatte, zeigte nach Erhitzen auf 900° in dem alsdann entstandenen Produkt die Fähigkeit zur Krebsbildung. Die krebsproduzierende Substanz des Teers ist also an die Temperatur gebunden. Je höher diese ist, desto größer ist die krebserzeugende Fähigkeit. Kenneway berichtet, daß er aus dem Isopren durch Erhitzen bei 820° in Gegenwart von Wasserstoff einen Isoprenteer herstellen konnte, mit dem er nach monatelanger Pinselung bei 16 von 27 Mäusen maligne Geschwülste hervorrufen konnte.

Daß auch dem Arsen die Fähigkeit zukommt, Krebs zu erzeugen, beweisen die Experimente von Leitch und Kenneway. Es gelang ihnen durch Pinseln von Mäusen mit 0,12% Arsenoxydlösung nach 85 Tagen Warzenbildung, nach 162 Tagen die Entwicklung eines Carcinoms hervorzurufen. Auch Carrels Versuche mit Arsen seien hier erwähnt. Nakamura hat mit Pityrolpinselungen am Kaninchenohr ebenfalls Krebs hervorrufen können, und selbst mit gewöhnlicher Salzsäure oder Kalilauge in Lösungen von 3—6% hat Narat durch Pinseln der Haut in 15% Hautkrebs bei Mäusen erzielt.

Wir haben also gesehen, daß es experimentell gelingt, mit Ruß, Paraffin, Teer, Petroleum, Isopren, menschlicher Haut, Arsen und auch mit

HCl und KOH teils direkt, teils mit Produkten dieser Substanzen Krebs- bzw. Sarkombildung bei den geeigneten Versuchstieren hervorzurufen. Welche Stoffe speziell im Teer die Krebsbildung bewirken, ist noch nicht mit Sicherheit erwiesen. E. Möller (Bierich) beobachtete in mikroskopischen Präparaten sowohl in der Grundsubstanz des Bindegewebes wie im Epithel intra- und intercellulär, in den Basalzellen perinucleär angeordnete kleine schwarze, zum Teil staubförmige Partikel, die sich durch Auswaschen der Präparate mit Chloroform und Xylol entfernen lassen. Diese Substanzen finden sich besonders im Epithel des Reti Malpighi, wo auch die ersten morphologischen Veränderungen des Epithels auftreten. Aber E. Möller hebt hervor, daß im Teer auch farblose, gut diffundierende und voraussichtlich auch lösliche Verbindungen enthalten sind, die sich mit unseren mikroskopischen Reaktionen nicht nachweisen lassen. Welchen Anteil diese an der Krebsbildung haben und ob sie nicht letzten Endes auch in anderen krebsbildenden Substanzen vorhanden sind, ist vorläufig noch nicht entschieden. Wir wissen bisher nur, was Teutschländer betont, daß der Teer ein Gemisch verschiedener cancerogener Substanzen ist. Vielleicht ist die Auffassung Kennenways richtig, der auf Grund seiner ausgedehnten Versuche zu dem Resultat kommt, daß die krebserzeugenden Momente im Teer in so geringer Zahl vorhanden sind wie die Hormone in der Körperflüssigkeit oder die Vitamine in der Nahrung. Sie können sich aus sehr verschiedenen Substanzen isolieren lassen, und selbst in normaler menschlicher Haut sind sie nachweisbar. Ob sie schließlich alle einheitlicher Art sind, ganz gleich, woher sie stammen, ist eine Frage, die noch zu lösen ist.

**Begünstigung und Hemmung der Teerkrebsbildung. Biologie der Teerwirkung.** Deelman hat beobachtet, daß die Entwicklung des Teercarcinoms durch Kratzwunden der Versuchstiere begünstigt wurde. Er ahmte dieses Trauma durch künstliche Verwundung der Haut in Form von Scarificationen nach und fand dann eine erhebliche Steigerung der Carcinombildung. Selbst die Rattenhaut, auf deren dicken Epithelschichten die Teerung sonst ohne Einfluß bleibt, zeigte Carcinombildung nach vorheriger Scarification. Der Krebs entsteht dann in den Wundrändern in den dort stärker wuchernden jungen Zellen, die merklich auf Teer mehr reagieren. Diese Angaben Deelmans konnten auch Teutschländer und Reding bestätigen, während Parodi den begünstigenden Einfluß der Scarification leugnet. Roussy, Leroux und Peyre sahen zuweilen sogar Hemmung der Krebsentwicklung durch die Scarification. Dagegen betont Döderlein sehr nachdrücklichst die wichtige Rolle sekundärer Verletzungen an der geteerten Hautstelle für die Teerkrebsentstehung. Derom versuchte die Teerwirkung durch Wärmereize zu beschleunigen. Er fand, daß eine Erwärmung des Teers auf 70° die Carcinombildung förderte, niedrigere Temperaturen blieben ohne Einfluß. Auch wenn er die zu teerende Hautstelle mit einem erhitzten Zinkblech mehrere Sekunden lang täglich vorbehandelte, sah er bei leichter Reizung — Erwärmen bei 50° — eine Beschleunigung der Carcinombildung. Höhere Grade der Erhitzung, welche Verbrennungen setzten, hemmten aber die carcinogene Wirkung des Teers. Ciechanowski und Wilhelmi vermissen dagegen den beschleunigenden Einfluß durch Erwärmen des Teers. Kotzareff und Mossier fanden nach der vorhergehenden Behandlung des Teers mit dem elektrischen Gleichstrom von 20—110 Volt schon nach 16 bis

17 Tagen eine Teerkrebsbildung bei Kaninchen. Murray gibt an, daß länger wirkende milde Reize besser zur Carcinombildung führen als kurze kräftige Reize. Die Anwendung eines 2. Reizes beschleunigt immer die Wirkung des Teers. So sahen auch Mandl und Stöhr nach Anoperieren des Teercarcinoms eine erhebliche Wachstumsbeschleunigung, und auch Krotkina berichtet über exzessives Wachstum von Teercarcinom des Kaninchens nach Probeexcision. Nach Ichikawa und Kotzareff läßt sich durch Resektion des Nerv. auric. ein Teerkrebs am Kaninchenohr zur Rückbildung bringen. Die Resektion des Sympathicus begünstigt dagegen das Geschwulstwachstum.

Als lokale Begünstigung der Krebsentstehung durch Teer und ähnliche Substanzen läßt sich wohl auch die Vorbehandlung der Haut mit Petroläther ansehen, die L. Blumenthal angegeben hat. Wenigstens hat Bittmann auf diese Weise eine Beschleunigung des Prozesses erreichen können. Cramer schnitt ein Stück Haut heraus und nähte es dann so wieder ein, daß alle nervösen Verbindungen unterbrochen wurden und keine Neubildung von Haut von den Wundrändern aus erfolgte. Teerpinselung macht auch auf diesem Hautstück Carcinome. Sie treten aber später auf und zeigen geringe Malignität. Er schließt daraus, daß die Unverletztheit der nervösen Organe wesentlich ist in dem Prozeß chronischer entzündlicher Reizung, die zur Teerkrebsbildung führt. Eine Beeinflussung der Krebsentwicklung läßt sich aber nicht nur durch örtliche, sondern auch durch allgemeine Maßnahmen erreichen. Bierich hat festgestellt, daß die innerliche Verabreichung von Arsen die Carcinombildung bei Mäusen verzögert, wie er meint, durch Steigerung der Reaktionsfähigkeit des Bindegewebes gegenüber den wuchernden Epithelzellen. Im Gegensatz dazu wollen Ciechanowski und Wilhelmi durch Fütterung mit Arsen eine Beschleunigung der Carcinombildung am Kaninchenohr beobachtet haben. Leitch sah eine Sensibilisierung der Teerkrebsbildung durch vorhergehende Injektion eines Extraktes von nicht mehr transplantablen Teertumoren. Parodi konnte nach Milzexstirpation und nach Kastration keine Beeinflussung der Teerkrebsentstehung feststellen. Seel glaubt aber, daß innersekretorische Vorgänge bei der Bildung von Teertumoren eine Rolle spielen. So hemmt die gleichzeitige Injektion von Pituglandol die Bildung des Teerkrebses. Nach Yamagiwa scheint Schwangerschaft und Geburt die Teerkrebsentstehung beim Kaninchen zu begünstigen. Auch Krotkina sah unter dem Einfluß der Gravidität eine bemerkenswerte Beschleunigung des Teercarcinoms beim Kaninchen. Während der Lactation aber beobachtete er rapiden Rückgang auch großer Tumoren. Kyrle sah nach vorheriger Kastration niemals ein Teercarcinom sich bilden. v. Witzleben sowie Münzner und Rupp u. a. beschrieben eine Hemmung der Teerkrebsbildung durch das Insulin.

Von Einfluß auf die Krebsbildung durch Teerung ist nach Mandl und Stöhr die Ernährung. Namentlich bewirkt der Zusatz von Lanolin und Cholesterin eine starke Beschleunigung der Tumorbildung. Yamagiwa schon hat durch die gleichzeitige Injektion von Lanolin und Teer eine Begünstigung des infiltrativen Wachstums der Epithelien erzielt, das offenbar infolge der durch Lanolin bewirkten starken Lipoidanhäufung in den Geweben leichter in diese hineinwuchern kann. Fukuda und Kinoshita sahen diese Lipoidosis der Gewebe auch nach der Lanolinfütterung auftreten. Es entsteht dadurch eine Auf-

lockerung des cutanen Bindegewebes, wodurch das Tiefenwachstum der Epithelien gefördert wird. Lee, Fukuda und Kinoshita konstatierten denn auch die Begünstigung des Wachstums von Teercarcinom am Kaninchenohr durch Lanolinfütterung, während Kashiwagi, Fukuda und Oga wa bei Mäusen durch gleichzeitige Lanolinfütterung und Teerpinselung ein sicheres Resultat nicht beobachteten, weil die Lanolinfütterung die Tiere so schädigte, daß sie schon meist vor der Krebsbildung starben. Durch abwechselnde Pinselung mit Teer, Paraffinöl,  $\beta$ -Naphthylamin am Kaninchenohr bei dauernder Cholesterinüberfütterung erzielte Borst kolossale Wucherungen und multiple Carcinombildung. In einem Falle trat schon in der kurzen Frist von 3 Wochen ein typischer Krebs auf, der sich aber nach der Probeexcision bemerkenswerterweise wieder zurückbildete. Die Cholesterinfütterung begünstigt nach Borst die Entzündungserscheinungen wie die carcinomatösen Epithelwucherungen fast in 50% gegenüber den Kontrollen. Auch Eber, Klinge und Wacker glauben bei Mäusen durch Zusatz von Cholesterin zur Nahrung eine Beschleunigung der Krebsentwicklung und der Metastasenbildung beobachtet zu haben. Der Cholesterinzusatz macht auch bei nicht geteerten Tieren Wucherungen der Leberzellen und die Entwicklung eines der Lebercirrhose ähnlichen Bildes.

Reding konnte durch sporadische Injektion von Magnesium das Angehen des Teerkrebses erheblich verlangsamen, durch kontinuierliche Darreichung von Magnesium und Calcium im Laufe von 4 Monaten vollkommen verhindern. Die Wirkung des Teers blieb gänzlich aus. Auf alle diese Vorgänge werden wir noch an späterer Stelle zurückkommen müssen.

Von allen Seiten ist immer hervorgehoben worden, daß der Krebsentwicklung durch Teer örtliche Entzündungsvorgänge und gutartige epitheliale Wucherungen vorausgehen. Dagegen betonen Fibiger und Bang, daß ein Zusammenhang zwischen Entzündung und papillomatösem Höhenwachstum oder heterogenem Tiefenwachstum mit der Blastombildung weder beim Teerkrebs noch beim Spiroptercarcinom zu bestehen braucht. Bloch kommt zu der gleichen Ansicht, und auch Bizzozero betont das Fehlen jeglicher Entzündung beim Teerkrebs. Leitch meint, daß jegliche Hautveränderung vor der Carcinombildung fehlen kann, und daß das Carcinom trotzdem an scheinbar ganz unveränderten Hautstellen entsteht, während die Epithelwucherungen (Warzen) sich zurückbilden. Sicher ist, daß die Unterbrechung der Teerung kein Aufhören der Krebsentwicklung bedeutet. Die Umwandlung der bis dahin gutartigen Zellwucherungen in eine maligne Geschwulst geht unaufhaltsam auch nach dem Aufhören der Schädlichkeit vor sich (Fibiger, Bang, Leitch, Bierich, Lipschütz u. a.). Murray und Woglom haben sogar beobachtet, daß nach Überpflanzung gutartiger Warzenbildungen, die nach der Teerung entstanden waren, auf andere Tiere auch hier die weitere Entwicklung der Wucherung zum Carcinom vor sich geht. Lecloux hat das bestätigt, und Lipschütz sah nach der Transplantation solcher Warzen außer Carcinom- auch Sarkom- und Melanombildung. Die biologische Umwandlung der Epithelien maligner Tumorzellen mit allen ihren charakteristischen Eigenschaften ist also offenbar schon frühzeitig da, auch wenn die Zellwucherung scheinbar noch gutartig ist, die Zellen also noch kein Zeichen maligner Entartung zeigen. Die Umwandlung der normalen Zellen zu Geschwulstzellen sollte aber nach den ersten Mitteilungen fast aller Autoren

immerhin einer längere Zeit hindurch fortgesetzten Applikation der wirksamen Substanz bedürfen. Im allgemeinen wären etwa 3—4 Monate dazu nötig (Deelman, Ménetrier u. a.). Man hat ja in der zu kurze Zeit durchgeführten Teerung geradezu die Ursache des Scheiterns aller früheren Teerversuche, wie der von Hanau und Brosch, gesehen.

Nach Ménetrier folgt der Vorbereitungszeit von 2—3 Monaten, während der andauernd geteert werden muß, noch eine Latenzzeit von ca. 8 Monaten, in welcher die Umwandlung der gutartigen Wucherungen zu Krebszellen vor sich geht. Aber wir haben schon gesehen, daß Borst die Krebsentwicklung schon in 3 Wochen beobachten konnte, wenn er gleichzeitig Cholesterin verfütterte, also doch nach nur wenigen Teerpinselungen. Es kommt demnach nicht allein auf die Dauer der Teerpinselung an, andere Momente, die wir im einzelnen noch nicht kennen, müssen ebenfalls eine Rolle spielen. Bemerkenswert ist ein Experiment von Findlay, der 75 Mäuse mit einem Chloroformextrakt von Teer, den er auf 70° erhitzte, nur einmal pinselte und nach Monaten bei 3 Tieren an der gepinselten Stelle eine Carcinomentwicklung beobachtete. Damit steht in Übereinstimmung eine klinische Beobachtung von Bang, der bei einem Gasarbeiter wenige Tage, nachdem ihm ein Tropfen heißen Teers auf die Haut des Nasenlochs gespritzt war, die Entwicklung eines erbsgroßen Carcinoms an der Stelle der Teereinwirkung sah. Noch bedeutungsvoller ist ein Versuch von Alexis Carrel. Wenn er embryonale Hühnerzellen auf erwachsene Hühner impfte, so entwickelten sich Teratome, die sich nicht transplantieren ließen, also gutartiges Wachstum zeigten. Impfte er aber 2—3 ccm Embryonalzellenbrei in den Pectoralis von Hühnern, denen vorher geringe Mengen Teer intravenös injiziert worden sind, so beobachtete er ein bösartig infiltratives Wachstum des Teratoms, das neben Knorpel- und Knochengewebe einen Übergang in Sarkom erkennen läßt. Das Teratom ist also zum Sarkom geworden mit allen Zeichen eines malignen Tumors. Carrel schließt daraus, daß der Teer in aktiven sich vermehrenden Zellen Stoffwechselstörungen macht, welche die Grundlage der Malignität bilden.

**Örtliche oder allgemeine Wirkung des Teers?** Dieser Versuch von Carrel scheint von großer Wichtigkeit für die Frage, ob wir in der Tumorbildung nach Teerpinselungen eine örtliche Reizwirkung oder eine allgemeine Beeinflussung des Organismus zu sehen haben. Es ist wohl Lipschütz zuerst gewesen, der darauf hingewiesen hat, daß die Teerung eine allgemeine Erkrankung zur Folge hat, von der die Carcinombildung nur eine Einzelerscheinung des Hautorgans ist. Dafür sprechen zunächst die Beobachtungen über Tumorentstehung an Stellen, wo nicht geteert worden war. Solche Fernwirkungen der Teerung sind von Lipschütz, Teutschländer, Mertens, Bierich, Borst, Krotkina, Halberstädter, Truffi, Parodi, Dentici, Petit, Kyrle und vielen anderen Autoren beobachtet worden. Sie finden eine interessante Ergänzung durch Experimente von Buschke und Langer, welche nach Injektion von Teer in den Mastdarm von Ratten am Vormagen papillomatöse Wucherungen auftreten sahen, wie ja auch Ménetrier ein Schleimhautcarcinom des Magens nach perigastrischen Teerinjektionen beobachtete. Puhr hat die von Buschke und Langer beobachteten Magenveränderungen auch nach der Teerung der Haut gesehen, und zwar schon nach

25—26 Tagen. Im Gegensatz zu Buschke und Langer glaubt er allerdings, daß die Tiere selbst sich den Teer in den Magen bringen, daß also doch örtliche Teerwirkungen vorliegen. Doch können die an anderen nichtgepinselten Stellen der Haut entstandenen Veränderungen nicht gut anders als durch Fernwirkung erklärt werden. Es wandern also die Teerteilchen entweder selbst durch den ganzen Organismus und wirken dort, wo sie empfängliche Zellen finden, oder aber es werden, wie Lipschütz annimmt, Wuchshormone bzw. Blastine bei der Umstimmung des ganzen Körpers durch die Teereinwirkung gebildet, die ihrerseits zur Tumorentstehung Veranlassung geben. Auch nach Bierich passiert der Teer den ganzen Körper und reagiert mit allen Gewebssystemen in spezifischer Weise. Eine wichtige Rolle spielt dabei das Bindegewebe; sie ist von gleichgroßer Bedeutung wie die Vorgänge an den Epithelzellen. Die Veränderungen am Bindegewebe bestehen in der Umwandlung der kollagenen in elastische Fasern als Folge einer spezifischen kolloidchemischen Zustandsänderung (Quellung) der Bindegewebelemente und erfolgen zeitlich noch vor der Epithelwucherung. Solange diese Veränderungen am Bindegewebe noch nicht eingetreten sind, bleibt das Epithelwachstum lokal beschränkt.

Bierich glaubt, daß primär in den Epithelien Milchsäure gebildet wird, welche auf das Bindegewebe im Sinne solcher Veränderungen wirkt. Durch Milchsäure ließen sich wenigstens in normalen Hautstückchen ähnliche Veränderungen im Bindegewebe künstlich hervorrufen. Die Frage, ob eine Fernwirkung des Teeres anzunehmen ist, hat Mertens durch intramuskuläre und intraperitoneale Injektionen einer Lösung von 4 ccm Teer auf 50 ccm Öl zu entscheiden versucht. Er konnte den Teer im ganzen Körper nachweisen. Wie bei hautgeteerten Tieren kam es zu Haarausfall, zur Vermehrung der Mastzellen in der Haut und zu schweren Schädigungen der inneren Organe, wie sie schon Lipschütz beschrieben hat. Maisin und Masse sahen bei Tieren, die sie mit Teerinjektionen vorbehandelt hatten, eine schnellere Krebsentwicklung nach der Teerung und schließen daraus ebenfalls auf eine Allgemeinwirkung des Teeres. Döderlein hält ebenfalls die Allgemeinschädigung durch den Teer für einen wichtigen Faktor der Krebsbildung, aber die primäre Umwandlung des Epithelcharakters an der geteerten Stelle selbst scheint ihm doch das Wesentliche des Prozesses zu sein.

Daß durch die lokale Teerpinselung allgemeine Reaktionen im Organismus ausgelöst werden, könnte man auch aus Versuchen von Sachs und Takenomata folgern. In ihren Experimenten gingen sie von der Annahme aus, daß als Folge der Teerung zuerst „krebsfähige“ Zellen sich bilden, die zunächst ihre Entwicklung zu Krebszellen gegen die natürliche Resistenz des Körpers durchsetzen, also erst den Widerstand des Körpers überwinden müssen. In dieser Latenzzeit sind im Organismus demnach schon Krebszellen da, eine Tumorbildung aber fehlt noch. Es spielt sich nur ein örtlicher Prozeß ab, während dessen die Resistenz des Körpers sogar eine erhöhte sein muß.

Impften sie dann Tiere, welche sie längere Zeit vorher mit Teer gepinselt hatten, mit einem Mäusecarcinom, so zeigten die geteerten Tiere eine ganz evidente Resistenzerhöhung gegen den Impftumor, der gegenüber den Kontrollen zuerst überhaupt nicht anging und, wenn er anging, ein sehr viel geringeres Wachstum zeigte. Im Gegensatz zu Sachs und Takenomata fanden allerdings Murphy

und Maisin und ebenso Polettini nach vorangegangener Teerpinselung ein leichteres Angehen, schnelleres Wachstum und reichlichere Metastasenbildung der Tumorimpfung. Tiere, die vorher immun gegen Tumorimpfung waren, zeigten nach der Teerpinselung sogar den Verlust dieser Immunität. Auch Maisin und Masse sahen nach vorhergehenden Teerinjektionen bei der Teerpinselung eine schnellere Krebsentwicklung, also den Beweis einer allgemeinen Teerwirkung. Das gleiche hat Beck durch intravenöse Vorbehandlung mit Teer erzielen können. Andererseits sprechen auch die hämatologischen und serologischen Studien von Ichikawa und Baum für eine allgemeine Wirkung der Teerung. Sie haben gefunden, daß im präcancerösen Stadium der Teereinwirkung das Blut zunächst unverändert ist. Dann entwickelt sich progressiv eine Abnahme der Erythrocyten und des Hämoglobins. Die weißen Blutkörperchen nehmen zuerst ab, dann vermehren sie sich wieder. Mit zunehmender Kachexie vermindern sich dann die Lymphocyten wieder. Solange die Ca-Entwicklung andauert, ist auch die Botelko-Reaktion im Blutserum positiv. Nach Unterbrechung der Teerpinselung geht parallel mit zunehmender Malignität der Wucherung eine polynucleäre Leukocytose.

Endlich hat Murray behauptet, daß nach der Entstehung eines Teercarcinoms die Pinselung neuer Hautstellen negativ bleibt. Es entwickelt sich also kein zweiter Teertumor. Burckhardt dagegen hat multiple Teerkrebsentwicklung beobachtet. Bei Tieren mit Spontantumoren ließ sich nach operativer Entfernung des Tumors von 14 Versuchstieren nur bei einer einzigen Maus ein Teerkrebs experimentell erzeugen (Murray).

Demgegenüber betont Bloch ebenso wie Yamagiwa, daß die allgemeine Wirkung der Teerpinselung bei der Krebsbildung keine Rolle spielt. Sie ist selbstverständlich, weil im Teer eine Reihe giftiger Substanzen sich befinden, welche allgemein toxisch wirken. Die Krebsbildung selbst ist aber ein örtlicher Prozeß, lediglich bedingt durch direkten Kontakt der cancerogenen Substanz mit den dafür empfänglichen Hautzellen. Das Beispiel des experimentellen Röntgen-carcinoms, wo alle allgemeinen Wirkungen bis nach der Metastasenbildung ausbleiben, erweise zur Genüge, daß wir ohne die Annahme allgemeiner Einflüsse auch für den Teerkrebs auskommen.

## **5. Experimentell erzeugte histologisch neuartige maligne Geschwülste nach homöoplastischen und heteroplastischen Tumorimpfungen.**

### **a) Entstehung neuartiger Tumoren nach Impfung artgleicher Tiere.**

Nachdem die neueste Entwicklung der experimentellen Geschwulstforschung zuerst durch Fibiger den Spiroterakrebs, dann durch Yamagiwa und Ohno den Scharlachölkrebs, durch Bullock und Curtis das Cysticercussarkom, durch Yamagiwa und Ichikawa den Teerkrebs und endlich durch B. Bloch den Röntgenkrebs willkürlich im Tierversuch entstehen ließ, sind eine Reihe von experimentellen Arbeiten etwas in den Hintergrund getreten, in denen wohl der Zeitfolge nach die ersten im Experiment am Tier erzeugten malignen Geschwülste beschrieben sind. Es sind das die Mitteilungen über Sarkomentwicklung nach Carcinomimpfung bzw. die über Carcinomentstehung im Verlaufe von Sarkomtransplantationen innerhalb derselben Tierart (homöoplastische



Impfung) oder von neuartigen Tumoren nach Impfung von Mensch auf Tier bzw. von einer Tierart auf die andere (heteroplastische Impfung). Ich stelle sie an diese Stelle meiner Betrachtungen, weil ihre Entstehungsursache nicht geklärt ist. Sie verlieren daher naturgemäß an Bedeutung gegenüber den Tumoren, die sich durch ganz bestimmte und wohlcharakterisierte ätiologische Faktoren hervorrufen lassen, und das ist wohl auch die Ursache dafür, daß sie etwas in den Hintergrund getreten sind.

Man kann annehmen, daß irgendein chemischer Reiz, ausgehend von den Tumorzellen auf das umliegende Gewebe, als Ursache ihrer Entstehung anzuschuldigen ist. Diese Anschauung ist für die Sarkomentstehung nach Carcinomimpfung innerhalb derselben Tierart zuerst von Ehrlich-Apolant und alsdann von den meisten anderen Autoren vertreten worden. Wenn man diese Erklärung auch auf die bei heteroplastischen Impfungen von Mensch auf Tier bzw. von einer Tierart auf die andere entstandenen neuartigen Tumoren ausdehnt, so hätte man also alle diese neuerzeugten malignen Geschwülste auf chemische Ursachen, toxische Einflüsse usw. zurückzuführen und sie in unserer Darstellung an die durch chemische Stoffe experimentell hervorgerufenen Tumoren anzugliedern. Ich selbst habe es aber immer für sehr wahrscheinlich gehalten, daß alle solche Tumoren auch parasitärer Ätiologie sein können, daß also in den überimpften Tumoren irgendwelche Parasiten vorhanden waren, welche auf das neugeimpfte Tier mitübertragen werden und hier zur Bildung neuer maligner Geschwülste Veranlassung geben. Dieser Anschauung entspricht es, wenn ich sie jetzt behandle, bevor ich zu der Schilderung derjenigen Experimente übergehe, welche durch Parasiten bestimmter Art bösartige Geschwülste bei Tieren erzeugt haben.

Die Entstehung eines Sarkoms ist bei der Maus im Verlaufe der Transplantation eines Carcinoms zuerst von Ehrlich und Apolant beobachtet worden. Eine große Reihe von Beobachtern hat diese Erscheinung bei der Maus bestätigen können (L. Loeb, Bashford, Haaland, Russell, Liepmann, Stahr, Clunet, Lubarsch, Henke u. a.). Ich selbst habe bei einem Mäusecarcinom nach fast 6 Jahre hindurch fortgesetzter Transplantation, in welcher sich der Charakter des Tumors niemals änderte, die Entwicklung eines Spindelzellensarkoms bei einem einzelnen Tier beobachtet, während alle anderen Mäuse derselben Impfgeneration und auch die weiteren Impfgenerationen den ursprünglichen Bau des Tumors (Adenocarcinom) weiter beibehielten. In einem anderen Falle handelte es sich um ein sehr langsam wachsendes Mäusecarcinom mit Lungen- und Lebermetastasen, das in der ersten und zweiten Impfgeneration denselben histologischen Bau aufwies. Der bis dahin sowohl in seiner Proliferationskraft wie in seiner Ausgangsziffer sehr wenig virulente Mäusekrebs zeigte nun bei der Weiterimpfung in die dritte Generation eine außerordentliche Virulenzsteigerung und ging in fast 100% an. Gleichzeitig aber ergab die histologische Untersuchung eine Änderung des mikroskopischen Charakters; es war ein Spindelzellensarkom geworden und blieb es auch während aller folgenden Impfgenerationen. Hier war also die Beobachtung zu verzeichnen, daß die Sarkomentwicklung mit der Virulenzsteigerung des geimpften Tumors zusammenfällt, eine Tatsache, die Ehrlich-Apolant für alle Fälle einer Sarkomentwicklung nach Carcinomimpfung als entscheidend ansahen. In dem erstbeschriebenen Falle

war von einer besonderen Virulenzsteigerung allerdings nichts wahrzunehmen. Beide Beobachtungen aber bedeuten eine Bestätigung der Ansicht, die Apolant und ich schon längst vertreten haben, daß wir es nämlich bei der Entstehung eines Sarkoms nach Carcinomtransplantation mit einem gesetzmäßigen Verhalten zu tun haben, das schließlich in jedem Falle von Krebsübertragung bei Tieren zu beobachten ist. Es sei daran erinnert, daß ich auch bei einer Ratte nach der Verimpfung eines Adenocarcinoms schließlich die Bildung eines Sarkoms beobachtete. Bei demselben Rattentumor sah ich auch ein Hautcancroid nach der Impfung des adenocarcinomatösen Tumors sich bilden, das ich als Folge des durch den ursprünglichen Drüsenkrebs auf die Zellen der normalen Haut ausgeübten Wucherungsreizes erklärte, genau so wie ja das normale Bindegewebe als Folge des Reizes des geimpften Carcinoms mit der Bildung eines Sarkoms reagierte. Gegen diese Beobachtung, die ich als die erste Entstehung eines epithelialen malignen Tumors im Tierexperiment beschrieb, ist der Einwand erhoben worden, daß dabei metaplastische Umwandlungen der Drüsenkrebszellen in einen keratinbildenden Plattenepithelkrebs möglich wären. Aber auch die Sarkomentwicklung nach Krebsimpfung ist als Folge einer Metaplasie von Epithelzellen in Sarkomzellen gedeutet worden. Eine Metaplasie ist aber ganz unmöglich bei drei Beobachtungen, wo ich nach der Impfung eines Sarkoms der Ratte eine Carcinomentwicklung sah. Im ersten Falle war in der zweiten Impfgeneration eines Spindelzellensarkoms der Ratte eine carcinomatöse Geschwulst bei einem Tier entstanden. Später habe ich den gleichen Vorgang bei einem Rattensarkom beschrieben, das von mir viele Jahre hindurch ohne Änderung seines histologischen Baues verimpft worden war. Erst in der 38. Impfgeneration trat bei einem Tier ein ersichtlich von den Zellen der Mamma ausgehendes Drüsencarcinom auf. Endlich ist bei einem dritten von mir jahrelang verimpften Sarkom der Ratte in der 106. Impfgeneration die Bildung eines carcinomatösen Tumors beobachtet worden. Alle 3 Fälle sind also ganz gleichmäßig verlaufen, nur die Dauer der Zeit bis zum Auftreten des neuen Tumors war verschieden.

Hier konnte also mit Recht geschlossen werden, daß durch den Reiz der Sarkomzellen auf die epithelialen Zellen der Brustdrüse eine bösartige Geschwulst aus den vorher normalen Epithelien sich entwickelt hat. Es sind demnach echte epitheliale bösartige Tumoren zum ersten Male im Tierexperiment erzeugt worden, und ich darf wohl für mich in Anspruch nehmen, daß ein solches Ergebnis mir zum ersten Male einwandfrei geglückt ist. Später hat dann Sticker nach der Impfung seines bekannten Hundesarkoms auf eine Terrierhündin, nachdem der zuerst gewachsene Impftumor sich wieder zurückgebildet hatte, in der Brustdrüse des Tieres die Entwicklung eines cirrhösen Carcinoms beobachtet. Er hat dann ferner mitgeteilt, daß bei einer 7jährigen Hündin nach der Impfung eines Spindelzellensarkoms von einem Hunde, gemischt mit einem Spindelzellsarkom des Menschen, ein echter Brustdrüsenkrebs mit Rezidivbildung und zahlreichen Metastasen sich zeigte, an dem das Tier schließlich zugrunde ging. Hier allerdings ist nicht klar erwiesen, welcher Faktor die Carcinombildung verursacht hat, ob also homöoplastische oder heteroplastische Impfung dafür verantwortlich zu machen ist. In der Sache selbst ist ein Unterschied kaum zu machen. Ebenso hat Nicholson in einem Impfsarkom die Entstehung eines Carcinoms beschrieben.

Wir wissen, wie schon Orth mitgeteilt hat, daß epitheliale menschliche Zellen, an die ein Sarkom heranwächst, zuweilen in Wucherung geraten können. Lubarsch hat ein transplantables Sarkom des Meerschweinchens beschrieben, wo bei einem Tier der 6. Impfgeneration große Epithelzapfen der Haut in die Tiefe wuchern, die fast ein carcinomartiges Aussehen zeigen. Gleiche Bilder habe ich sowohl bei Sanfelices Hundesarkom, wie bei meinen Transplantationen von Rattensarkomen nicht selten gesehen. Die Sarkombildung nach Carcinomimpfung ist, wie ich schon erwähnt habe, von Marchand, Versé, Borst u. a. Pathologen als eine möglicherweise rein morphologische Umwandlung epithelialer Zellen in Spindelform gedeutet worden, die lediglich eine äußerliche ist, an dem Charakter der Zellen als Epithelzelle (Krebszelle) aber nichts ändert und die in Beobachtungen aus der menschlichen Pathologie Analogien hat. Borst insbesondere sah in der Umgebung von Teercarcinom ein sarkomartiges Aussehen der Bindegewebszellen und spricht von der Möglichkeit, daß Stützgewebszellen aus Epithelzellen sich bilden können wie bei der embryonalen Entwicklung. Ich kann diese Erklärung für die Sarkombildung nach Carcinomimpfung nicht für zutreffend halten. Bei der mikroskopischen Untersuchung im Stadium der Carcinom-Sarkombildung färben sich beide Formen der malignen Zellen ganz different. Es ist nicht zu verstehen, wie diese tinktorielle Verschiedenheit zustande kommen soll bei gleichen Zellen, die sich nur in der Form, also rein äußerlich, unterscheiden. Hier kann doch nur eine biologische Differenz das verschiedene Verhalten gegen Farbstoffe erklären. Das scheint nur für die Frage der Herkunft der Sarkomzellen von entscheidender Bedeutung zu sein, was ich besonders gegenüber Versé betonen will. Unter gar keinen Umständen aber kann bei der Krebsentstehung nach Sarkomimpfungen eine solche Deutung zutreffen. Hier bleibt keine andere Erklärung, als daß eben eine durch den überimpften Tumor hervorgerufene neu entstandene genuine epitheliale bösartige Geschwulst entstanden ist, daß es sich also um eine Blastomentwicklung aus den Zellen des geimpften Tieres, um ein experimentell erzeugtes Carcinom handelt. Dafür sprechen Beobachtungen von experimentell erzeugten Tumoren nach Überimpfung eines Tumors von Mensch auf Tier oder von einer Tierart auf die andere, also nach heteroplastischen Impfungen.

#### **b) Die Entstehung maligner Geschwülste nach Impfung von Tumorzellen auf artfremde Tiere.**

Die Versuche, maligne Geschwülste bei Tieren durch Verimpfung menschlichen Tumormaterials hervorzurufen, haben eine Zeitlang die experimentelle Krebsforschung vollkommen beherrscht. Man hat sie unternommen, wohl um dem Mangel an einem Arbeitsmaterial abzuhelfen, der in der Zeit vor der Entdeckung der transplantablen Tiergeschwülste sich so sehr fühlbar machte. In der Hauptsache aber hat man doch die Vorstellung gehabt, man könne durch positive Übertragung von Menschenkrebs oder -sarkom auf Tiere für die Ätiologie der malignen Geschwülste irgendeine Erklärung finden. Man dachte dabei wohl auch an die Erfahrungen der experimentellen Infektionsstudien, vor allem an die Tuberkulose, bei der ja auch die Übertragung der Erkrankung von Mensch auf Tier den ersten Lichtstrahl in der Erkenntnis des Wesens der Krankheit bedeutete. Ich habe wiederholt die Wichtigkeit aller solcher Übertragungs-

versuche von menschlichen Tumoren auf Tiere aller Art betont. Nur müssen wir uns darüber klar sein, was ein erfolgreicher Versuch solcher Art für die Lehre von den malignen Geschwülsten bedeutet.

Die Vorstellung, daß irgend etwas für die Kenntnis der Ätiologie der malignen Tumoren gewonnen wäre, wenn es gelingt, menschliche Tumorzellen im Organismus eines Tieres zum Weiterwachsen zu bringen, also denselben Vorgang hier zu schaffen, den wir bei der Transplantation eines Tumors auf Tiere gleicher Art beobachten, ist völlig abwegig. Das ist, wie ich schon sehr oft betont habe, überhaupt keine Frage, die das Krebsproblem berührt. Es ist eine Frage von außerordentlichem biologischen Interesse, etwa von der gleichen Bedeutung, als wenn die Verpflanzung irgendwelcher menschlicher Organzellen auf das Tier gelingen sollte. Das würde für die allgemeine Biologie wie für die Chirurgie von außerordentlichem Wert sein, aber für die Ätiologie des Krebses ist damit gar nichts gesagt. Es kann also strittig sein, ob es richtig ist, die Versuche, die als positiv gedeutet werden dürfen, an dieser Stelle zu schildern, wo ich die Ätiologie der Tumoren behandle. Sie gehörten eigentlich dorthin, wo von der angeborenen Immunität gegenüber Tumoren anderer Rassen berichtet wird. Doch verliert dann dieser Teil meiner Ausführungen den Zusammenhang, und die Übersicht geht verloren. Ich muß also hier auch diejenigen Experimente beschreiben, welche von einer gelungenen Transplantation maligner Geschwülste, sei es vom Menschen auf Tiere oder von einer Tierart auf die andere, sprechen.

#### α) Gelungene Transplantation von malignen Tumoren auf artfremde Individuen.

Diese Transplantation ist angeblich wiederholt gelungen, und es gibt eine große Literatur über diesen Gegenstand, die ich ausführlich in meiner Arbeit in Bd. 4 der Zeitschrift für Krebsforschung behandelt habe. Ich halte diese Angaben wohl sämtlich für irrtümliche Beurteilungen und bespreche sie daher an dieser Stelle nicht. Wenn ich nun die neue Literatur über diesen Gegenstand durchsehe, so finde ich auch hier eine erstaunliche Verwirrung gegenüber dem, was als Transplantation desselben Tumors oder was als Neuentstehung einer vom geimpften Tier selbst produzierten Geschwulst zu deuten ist. Es wird z. B. dauernd davon gesprochen, daß ich die angeblich gelungene Transplantation eines Carcinoms von Mensch auf Hund beschrieben hätte, und es wird an dieser Behauptung eine Kritik geübt, die die Richtigkeit meiner Beobachtungen in Zweifel zieht. Wer aber meine Arbeit wirklich liest und sie nicht bloß aus falschen Zitaten kennt, der wird finden, daß ich es durchaus ablehne, die beim Hunde nach der Überimpfung eines Ovarialcarcinoms vom Menschen entstandenen, von mir als maligne Geschwülste (Sarkom oder Endotheliom) gedeuteten Tumoren als Transplantationserfolg anzusehen. Ich habe sie ausdrücklich als neue, vom Hund produzierte Tumoren erklärt, hervorgerufen durch einen Reiz, den die übertragene menschliche Geschwulst bzw. ein in ihm enthaltenes Agens auf die Zellen des Hundes ausgeübt hat. Diese Geschwulst besteht aus Zellen des Hundes, sie ist also keine Transplantation, sondern ein neuer Tumor des Hundes nach einer Überimpfung menschlicher Zellen. Ich ziehe also in meinen folgenden Darstellungen einen Trennungsstrich zwischen denjenigen Arbeiten, die eine Transplantation eines Tumors auf artfremde Individuen, und den-

jenigen, welche die Entstehung eines neuen, vom geimpften Tier produzierten Tumors behaupten, und spreche in diesem letzteren Falle von der Bildung einer Geschwulst nach Überimpfung eines malignen Tumors, nicht von Transplantation, um jeden Zweifel auszuschließen.

Als gelungene Transplantation kann die von v. Dungern und Coca beschriebene Übertragung eines Hasensarkoms auf Kaninchen angesehen werden. Sie scheint genügend bewiesen zu sein, stand aber wohl einzig da. In neuester Zeit sind nun eine Reihe von Beobachtungen mitgeteilt worden, welche zeigen, daß eine Transplantation maligner Geschwülste auf artfremde Individuen in größerem Umfange möglich ist, wenn sie unter gewissen besonderen Versuchsbedingungen vorgenommen wird. In meiner letzten Darstellung im VII. Bande dieser Zeitschrift vom Jahre 1911 habe ich schon mitgeteilt, daß es Rous und Murphy gelungen ist, den zuerst von ihnen beschriebenen bekannten sarkomatösen Hühnertumor auf Hühnerembryonen zu überimpfen. Es gelang dann auch Murphy und Sturm die Übertragung des Hühnersarkoms auf Embryonen von Tauben und Enten, während erwachsene Tiere refraktär blieben. Alsdann teilte Murphy mit, daß auch das Jensensche Rattensarkom sich auf Hühnerembryonen weiterimpfen läßt, und zwar sowohl in die Eimembran wie in den Embryokörper selbst. Das Sarkom ließ sich weiter von Embryo zu Embryo hindurch 46 Tage transplantieren und zeigte, auf die Ratte zurückgeimpft, normales Wachstum. Auf das erwachsene Huhn aber gelingt die Übertragung auch in diesem Falle nicht, eine Anpassung der Rattenzellen an das Huhn erfolgt also nicht. In gleicher Weise ließen sich auch noch andere artfremde Tumoren, z. B. Mäusesarkome, ja sogar auch menschliche Tumoren, auf Hühnerembryonen transplantieren. Es fehlen, wie Murphy zeigte, beim Hühnerembryo die Rundzellenanhäufungen um den transplantierten Tumor, die beim erwachsenen Huhn den überimpften Tumor sofort abtöten. Danschakoff bestätigt die Angaben von Murphy, daß sich alle Säugetiertumoren auf Hühnerembryonen, nicht aber auf erwachsene Hühner übertragen lassen. Dann haben sowohl Shirai wie Oguchi berichtet, daß sich ein Rattensarkom auch in das Gehirn artfremder erwachsener Tiere (Mäuse, Affen, Kaninchen, Meer-schweinchen und Vögel) transplantieren läßt und hier infiltrierend wächst. Auch hier bleibt die Reaktion der Gewebe der Umgebung aus, so wie das Murphy beschreibt. Yamasaki hat dann auch Rattencarcinome ohne Schwierigkeit in das Gehirn von Mäusen und Tauben überpflanzt.

Sehr interessant sind nun Versuche über heterologe Überpflanzungen von malignen Tiergeschwülsten, die Gheorgiu angestellt hat. Er fand, daß sich Mäusecarcinome auf erwachsene Ratten nicht überimpfen lassen. Dagegen lassen sie sich ohne Schwierigkeiten auf neugeborene Ratten transplantieren und durch Passagenimpfungen virulent und wachstumsfähig erhalten. Die Resorption der 1. Passage beginnt am 16. Tage und ist am 20. Tage vollendet, während bei weiteren Übertragungen auf neugeborene Ratten die Mäusekrebszellen sich offenbar dem fremden Organismus immer mehr anpassen, so daß die Resorption der Tumoren immer später beginnt und immer längere Zeit andauert. Einen Einfluß auf das Rattenjunge übt also merkwürdigerweise der enorm wuchernde Tumor nicht aus. Das Tier wächst, als ob kein Tumor da wäre. Auch Gheorgiu hebt hervor, daß die Leukocyteninfiltration, die sich bei zugrunde gehenden

Transplantationstumoren und auch in den regressiven Stadien menschlicher Geschwülste findet, bei seinen Versuchen vollkommen fehlt. Die kleine Zahl von Leukocyten, die sich hier zeigt, könne die enormen resorbierten Mengen unmöglich bewältigen. Er glaubt also, daß hier noch fermentative cytolytische Vorgänge anderer Art eine Rolle spielen müssen. Im übrigen verlieren die auf den jungen Ratten gewachsenen Tumoren nicht ihre Spezifität für die Maus. Endlich hat Funk mitgeteilt, daß ihm bei gleichzeitiger Fütterung der Tiere mit dem Tumor die Transplantation des Ehrlichschen Mäusechondroms auf Ratten gelungen sei, und daß er hier den Tumor durch mehrere Generationen weitergezüchtet hat. Demnach müßten wohl für das Chondrom besondere Verhältnisse vorliegen, die seine Übertragung auf artfremde Individuen ermöglichen.

Diese Transplantationen sind also sehr interessante Ergänzungen zu den bekannten Zickzackimpfungen von Ehrlich, der ja Mäusecarcinome auf Ratten zuerst kurze Zeit üppig wachsen, dann aber schon nach 8—10 Tagen wieder zugrunde gehen sah, während der Mäusetumor, vorher von der Ratte auf die Maus zurückgeimpft, hier wieder normales Wachstum zeigte. Diese Zickzackimpfung von Maus auf Ratte und zurück ließ sich durch 14 Impfgenerationen fortsetzen. Teutschländer hat gegenüber Murphy bemängelt, daß die gelungene Übertragung auf artfremde Embryonen nur bei Sarkomen beobachtet worden sei. Inzwischen ist sie aber auch mit echten Carcinomen gelungen, und es fallen also seine Bedenken fort. Mit Recht hat er darauf hingewiesen, daß bei jungen Individuen immer ein besseres Angehen der malignen Geschwulstimpfungen festgestellt worden ist (das gilt für alle Ratten- und Mäusetumoren, nicht, wie Teutschländer sagt, nur für die „Jensentumoren“). Es muß demnach als erwiesen gelten, und ich stimme darin Teutschländer bei, daß gegenüber der Immunität der fremden Tierart, die sich bei erwachsenen Individuen zeigt, der embryonale bzw. der noch ganz junge Organismus noch nicht eine so vollkommene Spezialisierung seiner biologischen Eigenschaften zeigt, also in der Abwehr des fremdartigen Tumors noch nicht so entwickelt ist wie der ausgereifte Organismus. Beim Embryo und dem ganz jungen Tier kommt das Moment der Artfremdheit noch nicht zur Geltung (Teutschländer), und das wohl um so mehr, je näher verwandt die Tierarten sind. Aber es scheint wohl auch einzelne Gewebe bzw. Organe des Erwachsenen zu geben, welche in ihrer Abwehr gegenüber fremdartigen Tumorimpfungen sich als weitgehend unspezifisch zeigen. Dafür spricht die gelungene Überimpfung von malignen Geschwülsten in das Gehirn fremdartiger Tierrassen. Das Gehirn ist also wohl auch ein indifferentere unspezifischer Nährboden für den Tumor aller Tierarten insgesamt. Es sei daran erinnert, daß Uhlenhuth für das Linseneiweiß des Auges eine gewisse Unspezifität in seinem serologisch-biologischen Verhalten nachgewiesen hat. Ob auch andere Organe noch ein dem Gehirn ähnliches Verhalten zeigen, ist eine interessante biologisch bedeutsame Frage. Für das ätiologische Krebsproblem ist sie ohne Bedeutung.

β) Bildung eines neuen Tumors aus den Zellen des geimpften Tieres nach der Übertragung von Tumorzellen auf artfremde Tiere.

Ich habe schon davon gesprochen, daß ich alle Berichte der früheren Zeit über gelungene Transplantation menschlicher Tumoren auf Tiere für irrtümliche

Deutungen eines ganz anders gearteten Vorganges halte. Es kann kein Zweifel sein, daß es sich in allen diesen Fällen um eine Neubildung aus Zellen des geimpften Tieres handelt, hervorgerufen durch den Reiz der überimpften Tumorstücke bzw. eines in ihnen enthaltenen Parasiten, also um denselben Vorgang, welcher der Bildung eines histologisch neuartigen Tumors nach einer Geschwulstimpfung innerhalb derselben Tierart entspricht. Für meine eigenen Versuche habe ich niemals eine andere Erklärung gegeben. Auch für den Fall, den Werner beschrieben hat (angeblich gelungene Übertragung eines menschlichen Oberkiefercarcinoms auf einen Hund), hat Teutschländer nach meiner Meinung mit ausreichender Sicherheit es wahrscheinlich gemacht, daß die neuentstandene Geschwulst aus den Zellen des geimpften Tieres selbst als Reaktion auf die Impfung des fremdartigen (Menschen-) Tumors hervorgegangen ist. Für den bekannten Fall von Dagonet trifft die gleiche Deutung zu, wie Teutschländer überzeugend ausführt. Schon früher hat v. Dungern nachgewiesen, daß bei der angeblichen Übertragung des Stickerschen Hundesarkoms auf Füchse lediglich Fuchszellen die neue Geschwulst gebildet haben, daß also auch hier keine Transplantation, sondern die Neuentstehung eines Tumors im neuen Wirtstier in Frage kommt, deren Ätiologie in der Tatsache der Impfung des übertragenen artfremden Tumors zu suchen ist. Den Beweis für diese Annahme hat v. Dungern durch biologische Methoden (Nachweis von spezifischen Reaktionen) geführt, und es muß verlangt werden, daß jeder Autor, der ein so von allen anderen Experimenten abweichendes Ergebnis mitteilt, wie es die Übertragung eines menschlichen Tumors auf Tiere oder selbst von einer Tierart auf die andere darstellt, durch biologische Methoden die Identität des überimpften Tumors mit dem neuen im geimpften Tiere gewachsenen Tumor erweist. Die Identität auf Grund der Übereinstimmung des histologischen Bildes allein zu behaupten, ist ganz unmöglich. Es ist nach meinen Erfahrungen ausgeschlossen, daß Carcinome verschiedener Tiere sich durch die histologische Untersuchung allein identifizieren lassen.

Ich kann daher nicht anerkennen, daß das in neuerer Zeit wiederholt behauptete Gelingen solcher heterologer Transplantationen bewiesen ist, wenn diese Behauptung nicht durch exakte biologische Reaktionen, die genügend zu Gebote stehen, gestützt ist. Das hat auch Teutschländer durchaus mit Recht ausgeführt.

Schon früher hat Jürgens angegeben, daß er nach Überimpfung eines Sarkoms bzw. Melanosarkoms von Menschen auf Kaninchen 2mal die Bildung eines Sarkoms im Auge des geimpften Tieres beobachtet habe, und er hat das als eine gelungene Transplantation gedeutet. Die gleiche Deutung macht sich auch Hegner zu eigen, der auf Veranlassung von Keysser umfangreiche heterologe Transplantationsversuche von Menschentumoren in das Auge von Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen durchgeführt hat, weil gerade das Auge sich bei der homologen Impfung (bei derselben Tierart) als besonders gutartiger Nährboden für den Tumor erwiesen hatte. Nach Überimpfung menschlicher Tumoren trat nur selten ein Erfolg auf. Immerhin hat er doch mehrere Male angeblich das Weiterwuchern des übertragenen Tumors im Rattenauge beobachtet. Sehr viel größer erweist sich ihm die Möglichkeit, maligne Mäusecarcinome auf diese Weise auf Meerschweinchen und Kaninchen zu übertragen. Auffallend ist nur, daß er sehr starke Entzündungserscheinungen im geimpften Auge mit z. T.

eitriger Entzündung beschreibt, welche der Tumorbildung vorausgeht. Das widerspricht den Ergebnissen aller der Autoren, welche Tumoren auf Embryonen und in das Gehirn von anderen Tierarten übertragen konnten und die übereinstimmend gerade das Ausbleiben jeder leukocytären Infiltration in der Umgebung der Impfung für das Gelingen der Übertragung verantwortlich machen. Auch Keysser hat bereits 1913 über gelungene Überimpfung von Tumoren auf artfremde Individuen berichtet. Außer der positiven Impfung menschlicher Tumoren in das Auge von Tieren aller Art (Hegner) beschreibt er auch die Transplantation von Mäusekrebs in Milz und Hoden von artfremden Tieren. Die heterologe Transplantation ist ihm in 5% aller Versuche gelungen. Auch er spricht von einer starken kleinzelligen Infiltration in der Umgebung des geimpften Tumors. Die neuentstandenen Geschwülste ließen sich in 2 Passagen weiterimpfen, dann gingen sie nicht weiter. Genaue mikroskopische Befunde teilt er nicht mit, er sagt nur, er habe in den meist nekrotischen Massen des Tumors Zellenkomplexe gesehen, welche der Ausgangsgeschwulst gleichen. Dieser Beweis ist also sehr lückenhaft, biologische Nachweise der Identität beider Tumoren fehlen gänzlich. Bei der Übertragung menschlicher Zellen war ihr Nachweis sehr leicht zu erbringen.

Daß Gargano nach Verimpfung von epithelialen Tumoren des Menschen auf Mäuse die Bildung von Spindelzellensarkomen beobachtete, kann wohl nicht gut anders erklärt werden, als daß es sich hier um neugebildete Mäusetumoren handelt. Ebenso eindeutig ist die Erklärung eines Experimentes von Mm. Girard-Mangin, welche nach der Verpflanzung eines menschlichen Mammacarcinoms in die Bauchhöhle einer Ratte hier die Entwicklung eines Spindelzellensarkoms beschreibt. Wenn es sich dabei wie bei Gargano wirklich um echte neoplastische Bildungen handelt, so bedeutet das auch hier keine gelungene Transplantation, sondern die Bildung histologisch neuer Geschwülste aus den Zellen des geimpften Tieres. In neuester Zeit hat Keysser seine früheren Versuche der Impfung von Tieren mit menschlichen malignen Geschwülsten wieder aufgenommen. In seiner ersten Mitteilung konnte er so verstanden werden, daß er an eine gelungene Überimpfung (Transplantation) von menschlichen Tumoren auf Tiere dachte. In seiner neuesten Publikation aber läßt er doch keinen Zweifel darüber, daß es sich um neue, von den Zellen der geimpften Tiere gebildete maligne Geschwülste handelt. Er legt für den positiven Ausfall des Versuchs das größte Gewicht auf die Auswahl und die Vorbehandlung des Ausgangsmaterials, d. h. er versetzt den zu impfenden Tumor durch Röntgen- oder Radiumbestrahlung in einen gewissen Reizzustand, oder er „sensibilisiert“ die Tumorzellen durch Vorbehandlung der Tiere mit körperfremden Tumorextrakten. In sämtlichen 4 Fällen, bei denen er dies Verfahren anwandte, gelang ihm die Erzeugung von echten malignen Geschwülsten nach der Überimpfung auf weiße Mäuse. Die Geschwulstimpfungen erfolgten mit sehr dünnen Zellemlusionen. Ein bohnen großes, steril entnommenes Tumorstück wurde zerschnitten, im Spitzglas zerrieben und zerstampft und mit physiologischer Kochsalzlösung um das 30- bis 50fache verdünnt. Von dieser Emulsion wurde  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$  ccm mit einer Glasspritze in die Organe eingespritzt.

Im ersten Falle entwickelte sich nach Impfung eines rezidivierenden Hautsarkoms in der Leber einer Maus ein kirschkerngroßer Tumor mit Milzmetastasen,



histologisch als Spindelzellensarkom charakterisiert, das durch 4 Passagen weitergeimpft wurde und in der letzten Impfgeneration einmal auch einen Zwerchfelltumor von carcinomatösem Bau hervorrief.

Als Ausgangsmaterial des 2. Falles diente die carcino-sarkomatöse Drüsenmetastase eines primären Peniscarcinoms. Es entstand nach der Impfung auf die Maus in der Oberschenkelmuskulatur ein infiltrierend wachsender Tumor von unbestimmter, an Granulationsgewebe erinnernder Struktur, der aber bei der Weiterimpfung auf eine Maus einen zweifellos als Rundzellensarkom anzuspreekenden echten malignen Tumor entstehen ließ.

Von einem Plattenepithelcarcinom eines branchiogenen Carcinoms entstanden nach intravenöser Injektion bei einer Maus ein kirschkerngroßer und zwei erbsengroße Tumoren in den Lungen, mikroskopisch vom Typus eines infiltrierend wachsenden Adenocarcinoms. Endlich entstand im letzten Falle nach Impfung eines Zylinderzellencarcinoms in die Leber von Mäusen bei einem der Tiere ein kirschkerngroßer Lebertumor mit Metastasen in Lunge und Leber, histologisch von sarkomatösem Bau, aber es ist nicht sicher, ob es sich nicht um ein Carcinom handelt.

Bemerkenswert ist, daß nach der Verimpfung des im ersten Falle entstandenen Sarkoms in der 4. Tierpassage am Zwerchfell und Magen rein carcinomatöse Tumoren, in der Herzmuskulatur ein reines Spindelzellensarkom sich entwickelte.

Die nach der Inokulation menschlichen Tumormaterials gebildeten Mäusetumoren zeigen sämtlich eine sehr langsame Entwicklungsdauer (7—12 Monate). Keysser erörtert die Frage, ob es sich hier um zufällige Spontantumoren der geimpften Mäuse handeln könnte. Er glaubt, diese Annahme für einen Fall (Lungentumor, nach branchiogenem Carcinom entstanden) machen zu sollen, während sie für die 3 anderen Fälle abgelehnt wird. Ich möchte nach dem, was Keysser beobachtet hat, die Anschauung, daß zufällig vorhandene Spontantumoren der Mäuse da waren, als unwahrscheinlich bezeichnen. Wer weiß, wie selten gerade maligne Tumoren der inneren Organe bei Mäusen vorkommen (ich habe unter hunderten von spontanen Mäusegeschwülsten niemals einen solchen Tumor gesehen), der kann nicht zugeben, daß in einer so merkwürdig großen Zahl gerade bei den Mäusen Keyssers ein so selten vorkommender Befund zu erheben wäre. Ich sehe also in den Versuchen Keyssers einen ganz außergewöhnlich oft geglückten Vorgang, der sich sonst in der Literatur nicht verzeichnet findet. Ob die Vorbehandlung des überimpften Tumors den Anteil hat, den ihr Keysser zuschreibt, bleibt noch zu klären. Sicher aber ist, daß hier in 4 Fällen das geimpfte Tier mit der Produktion maligner Tumoren auf die Impfung mit dem menschlichen Tumor reagiert hat. Als besonders bedeutsam aber will mir erscheinen, daß in einem Falle eine Granulationsgeschwulst entstanden war, die im Laufe weiterer Transplantation zum Sarkom sich umwandelte.

Ich werde noch an anderer Stelle auf die Beziehungen sogenannter Granulationstumoren zu echten malignen Neubildungen zu sprechen kommen. Schon früher habe ich beschrieben, daß nach der Impfung von Ovarialkrebs auf den Hund zuerst von mir Tumoren beobachtet worden sind, welche anscheinend den mikroskopischen Bau von Entzündungswucherungen zeigten. Erst die

weitere Überimpfung hat dann die Entstehung echter maligner Geschwülste gezeitigt. Es ist die gleiche Beobachtung, die wir in den Versuchen von Stieve mit Kieselgurtumoren finden. Die meisten Experimentatoren haben sich durch die anfangs anscheinend nur Granulationsgeschwülsten gleichenden ersten Ergebnisse ihrer Übertragungs- und Impfversuche davon abschrecken lassen, die Versuche fortzusetzen und diese Tumoren weiterzuimpfen. Wo das aber systematisch geschehen ist, haben wir sehr oft den Übergang des scheinbaren Granulationsgewebes in echtes Tumorgewebe (Sarkom bzw. Endotheliom) gesehen wie in meinem Falle und in dem von Stieve und Keysser. Auch F. Blumenthal hat seine noch zu besprechenden ausgezeichneten experimentellen Erfolge mit Impfungen von Bakterien + Kieselgur nur dadurch erreicht, daß er sich durch das histologische Bild der ersten Impftumoren nicht von der weiteren Transplantation hat zurückhalten lassen, die denn auch echte Tumorbildungen ergeben haben. Daß besonders zwischen Granulationsgewebe und Sarkomen innere Beziehungen bestehen, ist eine allgemein anerkannte Tatsache. Ist ja doch das Sarkom nur der Dauerzustand ununterbrochener unausgereifter Zellproliferation, der beim Granulationsgewebe nur ein vorübergehender ist und hier zu einer gewissen Endentwicklung (Nachbargewebe) führt. Übrigens hat Mueller auf die Beziehungen von Lymphogranulomatose und Sarkom hingewiesen, die er für den verschiedenen Ausdruck des gleichen Prozesses hält. Die Verschiedenheit des mikroskopischen Bildes ist lediglich die Folge der Verschiedenheit der Menge, der Virulenz und der Dauer der Einwirkung des gleichen Agens auf das lymphatische Gewebe. So werden wir also die Beobachtung Keyssers nicht als eine gelungene Transplantation eines Menschentumors auf Mäuse deuten können. Er selbst sieht ja auch in diesen Geschwülsten von der Maus selbst produzierte Tumoren. Auch dort, wo zuerst nur Granulationsgebilde sich auf den Reiz des geimpften Materials gezeigt hatten, sind dann durch die weitere Transplantation echte maligne Geschwülste entstanden.

Neuerdings berichtet nun F. Blumenthal, daß ihm nach der Impfung von Ödemflüssigkeit und Pleuraexsudat von Krebskranken bei Ratten eine Tumorbildung geglückt ist. Er benutzte von sehr malignen menschlichen Krebsfällen 2 mal die Ödemflüssigkeit des elephantiasisch geschwollenen Armes bei Brustkrebs, einmal pleuritische Exsudat von Brustkrebs, dem er geringe Mengen Kieselgur zugefügt hatte. In anderen Versuchen unterließ er den Ki-Zusatz. In 2 Fällen wuchs der primär erzeugte Tumor weiter, so daß er mit Erfolg transplantiert werden konnte. Der 1. Tumor wurde erzeugt mit einem pleuritischen Exsudat eines Mammakrebses (Cancer en cuirasse mit zahlreichen Metastasen im Skelett). Dieses wurde in einer Menge von  $\frac{1}{2}$  ccm einem Röhrchen Traubenzuckerbouillon zugesetzt, der 1 ccm 0,2 proz. KCl zugefügt war. Das Röhrchen wurde mit sterilem Paraffinöl überschichtet und 8 Tage im Brutschrank gelassen. Die nach dieser Zeit vorgenommene bakteriologische Prüfung war negativ, 20 Ratten erhielten je 1 ccm der Bouillon subcutan. In der Nähe der Injektionsstelle war bei einem Tier nach 3 Wochen ein erbsengroßer Tumor zu fühlen, nach 6 Wochen war er fast kirschgroß. Ein Teil des Tumors wurde auf 5 Ratten übertragen, von denen 2 Tumoren bekamen; diese waren wieder transplantabel, und einer (E. A.) ließ sich schon bis zur 6. Generation fortzüchten. Bei einigen der anderen Ratten bildeten sich ebenfalls Tumoren, die

aber zurückgingen. Der erzeugte Tumor hat im Gegensatz zu allen anderen, die bisher erhalten wurden, die Neigung, in die Milz zu metastasieren, was dafür spricht, daß er ein Sarkom ist.

Im 2. Falle wurde Krebslymphe aus einem elephantiasisch geschwollenen Arme eines Brustkrebses mit Metastasen in Drüsen und Leber in einer Menge von 20 ccm aufgefangen. Diese wurde mit Lymphdrüsenextrakt versetzt, die von einer Tumorratte stammte. Diese Lymphdrüse sollte den spezifischen Faktor nach Gye liefern. 10 ccm Stauungslymphe aus dem Arm wurden mit 2 ccm Lymphdrüsenextrakt und etwas Ki vermischt. 8 Ratten erhielten davon je 1 ccm. Alle Versuche bis auf einen waren negativ. In diesem Falle wuchs ein kleiner Tumor an der Impfstelle. Leider starb das Tier. Der kurz nach dem Tode entfernte, nach Caspari in dünner Lösung von  $H_2O_2$  gewaschene Tumor wurde auf 6 Tiere übertragen, von denen 2 nach 3 Wochen kleine Knötchen zeigten; einer dieser Tumoren (Tumor B) wurde bisher bis zur 4. Generation fortgezüchtet. In beiden Fällen waren diese Tumoren dem Flexner-Jobling-Tumor ähnlich. Sie metastasierten vorwiegend in die Lungen. Im 3. Fall, Brustkrebs, Cancer en cuirasse mit Metastasen in Drüsen und Leber, wurde ebenfalls die Ödemflüssigkeit des geschwollenen Armes in Menge von je 1 ccm ohne Zusatz direkt nach der Entnahme auf je 8 Ratten übertragen. Es wuchsen in 2 Fällen kleine Tumoren, die erweichten. Im 3. Falle war ein erbsengroßer Tumor entstanden, der nicht transplantabel, dafür aber histologisch ein zweifelloses Carcinom war.

Die positiven Ergebnisse dieser Versuche beweisen nach Blumenthal, daß mit menschlicher Krebslymphe bei Tieren unter Umständen Tumoren erzeugt werden können. Sie beweisen ferner, daß der tumorgene Bestandteil der Exsudate und Lymphe keine Tumorzellen oder Kerne sein können. Es ist also etwas Besonderes vorhanden, was nicht einfach transplantiert ist, wie etwa Tumorzellen derselben Tierart, die in einem anderen Organismus weiterwachsen, sondern etwas, das in einer anderen Tierart einen Tumor neu erzeugt. Dieses Agens erteilt dann Körperzellen die Fähigkeit, Tumorzellen zu werden.

Strauch hat schon früher Versuche beschrieben, die er als gelungene Übertragung von Mäusekrebs auf Kaninchen deutete. Ich habe immer ausgeführt, daß diese Deutung von Strauch unrichtig ist und daß auch hier Kaninchtumoren als Folge der Impfung des Mäusekrebses entstanden sind, also histogenetisch neue Geschwülste, nicht Transplantationstumoren, vorliegen. Solche Versuche hat nun Nather neuerdings vorgenommen und er gibt an, ihm sei die Überimpfung von Mäusekrebs auf Kaninchen gelungen. Er weist auf Keyssers Versuche der „Übertragung“ von Menschenkrebs auf Tiere hin, die er deswegen für gelungen ansieht, weil Keysser, der ja im übrigen gar keine gelungene Transplantation annimmt, vorher eine Sensibilisierung des Tumors vorgenommen hat (durch Behandlung oder Vorbehandlung des kranken Tumorträgers mit körperfremden Tumorextrakten). Nather hatte zur Gewinnung eines Immunsersums bei Kaninchen intraperitoneale Injektionen eines Breies von Mäusecarcinom gemacht. Danach zeigte sich in der Bauchhöhle des Versuchstieres die Entwicklung großer Tumoren vom „mikroskopischen Bau des Ausgangstumors mit starker Neigung zur Nekrose.“ Ein 2. Versuch verlief in gleicher Weise. Die neuen Tumoren ließen sich auf Mäuse zurückimpfen und

erwiesen damit also nach Nather ihre Natur als Mäusetumor. Es bestand kein Anhaltspunkt für eine Entstehung dieser Tumoren aus Kaninchenzellen. Nur das Stroma und die Kapsel stammt vom Wirtstier.

Eine Erklärung für den positiven Ausfall seiner Versuche sieht Nather in den von Wright nach einmaliger und mehrfacher Bakterienimpfung bei den Versuchstieren beobachteten Änderungen des Opsoninspiegels. Bekanntlich sah Wright in den ersten Tagen nach der Bakterienimpfung eine negative Phase, dann ein Ansteigen des Opsoninspiegels. Durch eine Resistenzverminderung in den ersten Tagen nach der Impfung (negative Phase) ist der geimpfte Körper nicht mehr imstande, die geimpften fremdartigen Zellen zu vernichten. Durch wiederholte Impfung in die negative Phase muß also der Widerstand des Organismus gegen artfremde Impfungen überwunden werden können. Daher das Gelingen der Überimpfung der artfremden Zellen. Diese Mitteilungen von Nather entbehren vollkommen des schlüssigen Beweises, der biologisch-serologischen Reaktionen, welche allein die Natur des Impftumors eindeutig erhärten könnten. Weder in der sogenannten Übereinstimmung des histologischen Verhaltens, noch auch in der Tatsache der gelungenen Rückimpfung auf die Maus kann ich den Beweis dafür erbracht sehen, daß eine Transplantation des Tumors auf artfremde Tiere gelungen ist. Wenn mit dem ersten Impftumor irgendein geschwulsterregendes Agens mit übertragen worden ist, ist die Deutung des Impftumors als Reaktionsprodukt des geimpften Tieres durchaus eindeutig. So kommt auch Domagk, der Teercarcinom der Maus auf Ratten impfte, zu einer von Nathers Erklärung durchaus abweichenden Anschauung. Domagk injizierte Ratten intravenös eine dünne Emulsion von Mäusekrebszellen (Teercarcinome) in die Schwanzvene. Schon nach 8 Tagen zeigte eine Ratte einen apfelgroßen Tumor in der Leber mit Metastasen im Netz. Mikroskopisch handelte es sich um ein sehr gefäßreiches Sarkom. Auch bei einer 2. Ratte sah er 5 Wochen nach der Impfung einen Lebertumor mit Netzmetastasen. Diese Rattentumoren, sehr zellreiche Sarkome mit großen spindligen Zellen, ließen sich auch durch intravenöse Injektionen auf andere Ratten weiter züchten, es entstanden Leber- und Lungentumoren, einmal auch ein Tumor der Leistengegend. Als wahrscheinliche Ursache dieser Tumorbildung nimmt Domagk einen Reiz des zuerst injizierten Tumorbreis auf die Endothel- und Bindegewebszellen der Leber an, der zu einer Tumorentwicklung bei der Ratte führte. Es ist hier also derselbe Vorgang wie der von mir bei meinen Hundetumoren beschriebene ersichtlich klar, und ich zweifle nicht, daß auch Nathers Experimente in gleichem Sinne auszulegen sind.

Nassetti sah nach einer Impfung von Mäusekrebs + Rattensarkom bei einer Ratte ein langsam wachsendes Adenocarcinom entstehen und erzielte auch einen positiven Erfolg nach Impfung in die vordere Augenkammer bei einer Ratte. Ich habe einen ähnlichen Versuch mit positivem Ergebnis schon 1908 beschrieben und gleich Nassetti darin eine durch die besonderen Versuchsbedingungen gelungene Transplantation eines Tumors auf das artfremde Tier gesehen. Es ist mir heute sehr viel wahrscheinlicher, daß es sich auch hier wie im Versuch von Nassetti nicht um eine heterologe Transplantation, sondern um einen histologisch neu entstandenen Tumor handelt, der vom geimpften Tier nach der Impfung mit dem artfremden Tumor produziert worden ist.

Endlich sei darauf hingewiesen, daß Bloch und Dreyfuß bei ihren schon beschriebenen Teerversuchen neben den Metastasen vom Typus des Hautkrebses auch zweimal in der Lunge echte Adenocarcinome fanden, also Tumoren, die zweifellos von Lungenzellen herkommen. Auch Haaland hat in der Lunge nach Impfung von Mäusecarcinom Metastasen gesehen, die er auf eine Tumorbildung aus Lungenzellen zurückführt, die also dann eben keine Metastasen, sondern neu gebildete Tumoren wären. Ihre Entstehung wäre zwanglos als Folge des Reizes des geimpften Tumors aufzufassen. In den Fällen von Bloch und Dreyfuß käme allerdings noch ein Reiz durch verschleppte Teerpartikel in Frage.

## 6. Parasiten als Ursache maligner Geschwülste.

Wir haben schon ausgeführt, daß wir die Entstehung histologisch und histogenetisch neuartiger Tumoren nach Impfung von malignen Geschwülsten, sei es innerhalb desselben Tieres, sei es vom Menschen auf Tiere bzw. von einer Tierart auf die andere ebensowohl als die Folge chemisch-toxischer Reizung des Tumorgewebes auf die gesunden Nachbarzellen, wie als Folge der Einwirkung eines Parasiten auf das Gewebe des neuen Wirtstieres deuten dürfen. Als ich seinerzeit diese letztere Deutung als die mir wahrscheinlichere bezeichnet habe, habe ich wohl allgemein die stärkste Ablehnung dieser Annahme erfahren. Denn daß Parasiten nicht Ursache maligner Neubildungen sein könnten, war ein Dogma, und es gab theoretische Abhandlungen genug, welche es als unanfechtbar stützten. Daß dieses Dogma nunmehr aufgegeben werden muß, ist das Verdienst der neuesten experimentellen Geschwulstforschung, welche durch Fibiger begründet worden ist.

Daß der Krebs eine parasitäre Krankheit sei, war eine von vielen Klinikern, ich nenne v. Leyden, Czerny, Olshausen, stets vertretene Annahme. Sie dachten an spezifische Erreger, wie wir ja in der Tat viele Tumorbildungen kennen, deren infektiöse Entstehung heute allgemein angenommen wird. Ich möchte an die Leukämie und an manche Sarkome erinnern, die Teutschländer jetzt als „Sarkosen“ mit parasitärer Ätiologie von den Sarkomen trennt, ein Standpunkt, den ich nicht anerkennen kann. Aber alle früheren Versuche, einen spezifischen Erreger der Carcinome in mikroskopischen Schnitten oder in Kulturen nachzuweisen, sind gescheitert. Nicht einer der als spezifische Krebsparasiten beschriebenen Mikroorganismen hält einer ernsthaften Kritik bisher stand. Dagegen gibt es eine große Reihe von Beobachtungen, wo nach der Impfung mit einem aus Menschentumoren gezüchteten Parasiten bei Tieren maligne Geschwülste gewachsen sein sollen. Ich möchte hier zunächst die bekannten Experimente Leopolds und Sanfelices erwähnen, die beide *Saccharomyces*-arten eine ätiologische Rolle für die Entstehung von malignen Tumoren zu erkennen und mit pathogenen, aus Menschentumoren gezüchteten Hefearten bei Tieren echt maligne Tumoren erzeugt haben wollen. Ähnliche Versuche haben dann Pentimalli, Galeotti und viele andere italienische Autoren beschrieben. Man findet einen ausführlichen Bericht über alle die Arbeiten mit *Blastomyces* bei Herxheimer und Reinke, die sich sehr skeptisch über die Rolle der Hefen in der Ätiologie der Tumoren äußern. Aber Roncali betont nachdrücklichst, daß er in den *Blastomyces* keineswegs die Krebserreger sieht. Er betrachtet

vielmehr die Tumoren als die Folge der Wirksamkeit verschiedenartiger Parasiten, sie sind „pluriparasitär“ entstanden. In der Tat gibt es ja in der älteren Literatur Mitteilungen über eine ganze Reihe verschiedenartiger Parasiten, mit denen maligne Geschwülste erzeugt worden sind. Wir werden die Resultate solcher Experimente heute anders einzuschätzen haben, als es früher geschehen ist, wo alle solche Tumoren entweder als Granulationsgeschwülste oder als Zufallsbefunde gedeutet wurden. Ich möchte z. B. an die Versuche von Otto Schmidt (Köln) erinnern, der mit einem aus menschlichen Tumoren gezüchteten *Mucor* bei Ratten und Mäusen maligne Tumoren hervorgerufen hat. v. Dungern und Werner heben mit Recht die auffallende Tatsache hervor, daß die Erzeugung solcher malignen Neubildungen auch bei männlichen Mäusen gelang, bei denen Spontanschwülste zu den größten Seltenheiten gehören. Der Widerspruch, der gegen alle solche Experimente früher laut wurde, ist wohl in erster Linie dagegen gerichtet gewesen, daß eben in diesen Erregern der spezifische Krebsparasit gesehen wurde. Daß aber die allerverschiedensten Parasiten zu Ursachen von malignen Tumoren werden können, ist eine Annahme, die ich längst vertreten habe, nur daß es des experimentellen Beweises ermangelte, der solchen Deutungen die sichere Unterlage geschaffen hätte. Klinische Beobachtungen weisen bereits mit großer Bestimmtheit auf den Zusammenhang von malignen Tumoren mit manchen parasitären Prozessen hin, die von bekannten und unbekanntem makroskopisch sichtbaren oder nur mikroskopisch oder endlich überhaupt nicht nachweisbaren Erregern erzeugt wurden. Aber erst der neueren Geschwulstforschung ist es vorbehalten gewesen, die experimentellen Beweise für diese Zusammenhänge zu erbringen.

#### a) Makroskopische Parasiten als Ursache von Tumoren. Die Experimente von Fibiger und Bullock und Curtis.

Die Rolle, welche Würmer verschiedener Art in der Ätiologie der malignen Geschwulsten spielen, ist wohl zuerst an dem Beispiel des Bilharziakrebses der Blase klar geworden.

Das *Schistomum haematobium*, der Erreger dieses Leidens, pflegt beim Baden in den Flüssen Ägyptens, Chinas, Westindiens usw. durch die Haut in die Blutbahn einzuwandern und lebt dann im Venensystem der Pfortader. Seine Eier legt der Wurm in die Blasen- bzw. Mastdarmschleimhaut und es kommt dann in der Blase zu schweren Entzündungen mit Blutungen, Lipurie, Blasensteinbildung, sodann Papillombildung mit Ausgang in Carcinom, zuweilen auch Sarkom. Das *Schistomum japonicum* Katsurada macht chronische Mastdarmrentzündungen, ebenfalls mit Übergang zu Carcinom. Nach Askanazy und Marchand kann ein bei Katzen vorkommender Parasit (*Opisthorchis felinus*) bei Menschen in der Leber, den Gallenwegen, Pankreaskopf, wohin er nach dem Genuß roher Fische gelangt, ebenfalls Entzündungen machen, bei denen es in vereinzelt Fällen auch zu Carcinombildung kommen kann. Beim Menschen hat Borrel zuerst auf den Zusammenhang von Demodex und Hautkrebsen aufmerksam gemacht und auch Saul hat vielfach die Rolle von Milben usw. für die Entstehung mancher bösartiger Tumoren hervorgehoben. Chambers und Somerset weisen ebenfalls auf den Zusammenhang von Brustkrebs und *Demodex folliculorum* hin. Sie finden den Wurm besonders in den Talgdrüsen

der Mamilla und zwar bei 26 von 46 Brustdrüsenkarzinomen. Die Parasiten lebten noch 8 Tage nach Exstirpation der Geschwulst. Mercier und Lebailly beschrieben neuerdings ein Myxosarkom des Huhnes, das durch Krätzmilben hervorgerufen worden ist. Borrel hat gefunden, daß in jungen Spontan-tumoren von Mäusen im Centrum der Geschwulst zuweilen Erweichungsherde mit Chitinhaken nachzuweisen sind, die offenbar von einem großen Parasiten herrühren. In der Tat sah er einmal einen *Ascaris* in einem Carcinom der Talgdrüsen und zweimal Helminthen in einem Carcinom der Mamma. In einem kleinen Tumor der Maus fand sich eine ganze intakte Nematode und auch in 2 Fällen von Rattentumoren einmal im Zentrum eines Lebersarkoms eine *Taenia crassicolata*, ein gleicher Parasit in einem Adenocarcinom der Niere. Über 2 ähnliche Fälle berichtet Regaud. Haaland machte dann darauf aufmerksam, daß in vielen Fällen im Unterhautgewebe von normalen Mäusen Nematoden sich finden, und er wies demzufolge auf die Möglichkeit einer ursächlichen Bedeutung solcher Nematoden für die Mammakarzinome dieser Tiere hin. Auch bei Rindern kommt es in Leber und Gallengängen zu epithelialen krebsigen Wucherungen unter dem Einfluß solcher Nematoden. Teutschländer fand eine Affektion des Haushuhnes, hervorgerufen durch eine Krätzmilbe, *Cnemidocoptes mutans*, die zu ekzematösen Veränderungen am Mittelfuß („Kalkbein“) führt, aus denen sich das ganz besonders bösartige Kalkbein-carinom entwickeln kann. Hieronymi freilich bezweifelt diesen Zusammenhang.

Daß die Trichinenerkrankung unzweifelhaft mit einer Geschwulstbildung vergesellschaftet sein kann, darauf weist neuerdings Fibiger (Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 17) hin. In der Literatur werden 4 Fälle von Mammakarzinom (Klopisch, Groth, v. Linstow, Strandgaard), 1 Fall von Hautcarcinom (v. Langenbeck) und 1 Fall von Krebs der Pleura (Babès) beschrieben, in welchem sowohl in der umgebenden Muskulatur wie im Krebsgewebe selbst Trichinen gefunden wurden. Hedinger und Babler teilen auch je einen Fall von Lippenkrebs mit, in dem sich Trichinen nachweisen lassen. Besonderes Interesse hat nach Fibiger ein Fall von Miller, wo in der Muskulatur der Zunge neben dem Tumor Trichinen sich fanden und endlich ein ihm von Eugen Holländer mitgeteilter, von Israel operierter Fall von Zungenkrebs, in dem in unmittelbarer Nähe des Tumors Trichinen nachweisbar waren, während die ganze übrige Muskulatur von Parasiten frei war.

So gab es also eine große Reihe von Beobachtungen von scheinbaren Zusammenhängen makroskopischer Parasiten und maligner Geschwulstbildung. Aber es fehlt irgendein Beweis, der diesen Zusammenhang als mehr als auf bloßem Zufall beruhend erwiesen hätte, und es gab wohl auch nur wenige Forscher, die hier nicht Zufallsbefunde gesehen hätten.

Die Beurteilung aller solcher Parasitenbefunde ist aber eine andere geworden durch Fibigers epochale Untersuchungen. Ihm ist es zum ersten Male gelungen, durch eine Nematode, *Spiroptera neoplastica* oder *Gongylonema neoplasticum*, systematisch und willkürlich bei Ratten maligne Tumoren zu erzeugen. Der Rundwurm entwickelt seine Eier zu Larven in einem Zwischenwirt, am besten in der großen amerikanischen Schabe (*Periplaneta americana*), in deren Muskulatur die wie Trichinen aufgerollten eingekapselten Larven eingelagert sind. Nach Verfütterung solcher infizierten

Schaben an Ratten werden die Larven in der Mundhöhle, Speiseröhre und im Vormagen der Ratten frei, wandern in das Plattenepithel hinein, um hier sich weiter zu entwickeln und nach erlangter Geschlechtsreife embryohaltige Eier mit den Exkrementen der Ratten wieder auszuscheiden, die dann wieder an die Schaben verfüttert werden und hier dieselbe Entwicklung durchmachen, die wir eben geschildert haben. Wenn nun die Spiropteren mit den Schaben an Ratten verfüttert werden, so rufen sie in den Schleimhäuten, in die sie einwandern, also in Zunge, Speiseröhre und Vormagen, eine gewaltige Entzündung hervor, die von ausgedehnten Zellwucherungen mit heterotopem infiltrativem Wachstum und Bildung papillärer Tumoren gefolgt ist. Im Vormagen entwickeln sich dann echte Plattenepithelcarcinome mit Einwuchern der Zellen in die Magenwand und Bildung von Lungenmetastasen in 18% aller Fälle. In den Metastasen fanden sich niemals Würmer oder Eier oder Teile von Würmern oder Eiern. Die Speiseröhre blieb von Carcinombildung durchgehends frei. Dagegen fand Fibiger auch in der Zunge bei 7 Ratten ein typisches, infiltrierend wucherndes Plattenepithelcarcinom, das in 3 Fällen auch die Lymphgefäße durchwucherte. So sind von Fibiger im ganzen bei ca. 100 bunten Ratten Spiroptercarcinome im Vormagen erzeugt worden. In einer Versuchsserie ließ sich bei 54 von 102 schwarzweißen bunten Ratten, die die Übertragung von Spiropteren 45—298 Tage überlebten, das Carcinom im Vormagen nachweisen, also in 50—60%. Die Angangsziffer bei den verschiedenen Rattenarten ist verschieden. Bei Wanderratten (*Mus decumanus*) kam nur unter 34 Tieren bei 11 ein Tumor zur Entwicklung, bei 38 Hausratten (*Mus rattus*) nur einmal und bei 59 Mäusen verschiedener Art sah er nur in 3 Fällen nach Infektion mit Spiroptera die Entwicklung eines Magencarcinoms. Bei allen Nagern aber bewirkt die Spiroptera dieselben Entzündungen, Proliferationen und atypischen Epithelwucherungen, und zwar ebenso stark und häufig noch mehr ausgesprochen als bei den meisten carcinom-erkrankten bunten Ratten. Auf diesen Umstand werden wir noch zurückkommen. Jedenfalls aber darf Fibiger mit Genugtuung aussprechen, daß es ihm mit diesem Verfahren zum ersten Male gelungen ist, echtes, metastasierendes Carcinom willkürlich zu erzeugen und den experimentellen Beweis für die Fähigkeit der Helminthen, als geschwulsterregende Reize zu fungieren, zu erbringen. Es ist erklärlich, daß alle Befunde von Würmern verschiedener Art in malignen Tumoren nach diesen Experimenten Fibigers ein ganz neues Gesicht bekommen. Wir haben schon auf die Befunde von Borrel hingewiesen, der bei Rattentumoren die Finne der *Taenia crassicolis*, den *Cysticercus fasciolaris*, mehrfach nachweisen konnte. Hauptsächlich bei Sarkomen der Ratte scheint dieser Parasit eine besondere Rolle zu spielen. Bridré beschrieb 6 Fälle, Cay 13 Fälle, Bullock und Rhodenburg 6 Fälle von Lebersarkom und *Cysticercus* bei Ratten, Hirschfeld 1 Fall von Angiosarkom, Wooley und Wherry und Eiken 1 Lebersarkom. Auch hier konnte neuerdings durch das Experiment der ursächliche Zusammenhang der *Cysticercen* mit den Sarkomen der Ratte erbracht werden.

Bullock und Curtis verfütterten nämlich die mit den Faeces von Katzen ausgeschiedenen Eier der *Taenia crassicolis*, die im Katzendarm schmarotzt, an Ratten, in deren Leber sich die Eier zu *Cysticercus* auszubilden pflegen. Jede Ratte bekam 1 bis 2 Tropfen einer Suspension solcher eierhaltigen Faeces, die im ganzen etwa 10—60 Eier enthielten. Unter 230 Ratten verschiedener Stämme,



welche die Übertragung mehr als 15 Monate überlebt hatten, fanden sich 55, in deren Leber einzelne oder zahlreiche von der den *Cysticercus* umgebenden bindegewebigen Kapsel ausgehende typische Sarkome hervorgerufen wurden. In einer 2. Versuchsreihe wurden 30 weitere Tiere mit denselben Tumoren gefunden. Die Geschwülste, die, wie Fibiger schildert, sich am frühesten etwa 8 Monate nach der Übertragung der Eier entwickelten, waren teils spindelzellige, teils polymorphzellige Sarkome, teils gemischte Typen; sie konnten aus begrenzten Wandteilen der als Regel multiplen *Cysticercuscysten* ausgehen oder die Cystenwand war selbst ganz und gar in Sarkom umgewandelt. Bisweilen fanden sich Tumoren, die größer waren als die ganze Leber. Die Tumoren wuchsen infiltrativ und in 52 unter 85 Fällen fanden sich Metastasen in Leber, Netz, Mesenterium, Peritoneum, im Zwerchfell, in der Bauchhaut, zuweilen auch im Perikard und in der Pleura. Bei einem Tier war der Tumor in das Herz und die Lungen hineingewachsen. 41 von 43 verschiedenen Tumoren erwiesen sich als übertragbar. Diese transplantierten Tumoren wuchsen außerordentlich bösartig, ihre Größe übertraf oft die des ganzen Tieres, sie wuchsen infiltrativ und machten Metastasen. In weiteren Versuchen gelang es noch bei 125 Ratten, Lebersarkome auf diese Weise zu produzieren, und neuerdings berichten Curtis und Bullock, daß im ganzen bei 767 Ratten mit *Cysticercen* ein typisches Sarkom erzeugt werden konnte, und daß dieser Wurm in 684 der Tumoren sich nachweisen ließ. Bemerkenswert ist eine Angabe von Eiken, der bei derselben Ratte eine Sarkombildung durch *Cysticercus* und ein Carcinom durch *Spiroptera* erzeugen konnte.

Ganz kurz möchte ich auf die Versuche von Kopsch hinweisen, der durch die Fütterung von *Rhabditislarven* bei Fröschen Geschwulstbildungen hervorgerufen hat, die ich aber ebensowenig wie Fibiger als echte maligne Tumoren ansehen möchte. Die Regelmäßigkeit, mit der von Fibiger und Bullock und Curtis die Entstehung maligner Tumoren beobachtet worden ist, fehlt überdies bei Kopsch vollkommen. Beatti hat dann einige Fälle von malignen Tumoren der Ratte mitgeteilt, in denen sich noch andere makroskopische Parasiten (*Hepaticola hepatica*) verschiedener Art fanden, die wohl ätiologische Bedeutung für die Entstehung der Geschwülste haben. Es sei auch auf die von Wasielewski und Wülken beschriebene Hämatomenerkrankung der Tauben hingewiesen, die zur Geschwulstbildung in der Haut und im Vormagen führt.

Somit haben wir jetzt eine gesicherte experimentelle Grundlage für die ursächliche Rolle von makroskopischen Parasiten, Nematoden, *Cysticercen* usw., für die Entstehung von Carcinomen und Sarkomen. Damit ist ein wichtiger Fingerzeig gegeben auch für die ätiologische Erforschung der menschlichen Tumoren, namentlich der der inneren Organe. Hier gerade könnten Übertragungsversuche von Mensch auf Tier, in größerem Maßstabe ausgeführt, Aufschlüsse erbringen, die von größtem Wert für die Kenntnis der Ursachen maligner Tumoren vor allem beim Menschen wären.

#### **b) Mikroskopische Parasiten als Ursache maligner Geschwulstbildungen. Isolierung von Mikroparasiten aus malignen Geschwülsten und experimentelle Erzeugung von Tumoren mit solchen Parasiten.**

Die Annahme, daß auch mikroskopische Parasiten bekannter oder noch unbekannter Art in der Geschwulstätiologie eine Rolle spielen können, war längst

in klinischen Beobachtungen über den Zusammenhang von maligner Geschwulstbildung mit gewissen Infektionserregern begründet. Hier sind Tuberkulose und Syphilis an erster Stelle zu nennen. Herxheimer und Reinke (hier auch Literatur) geben eine Zusammenstellung von Fällen, wo auf dem Boden einer tuberkulösen Erkrankung sich ein Carcinom entwickelte. Auch Albertini betont den Zusammenhang von Krebs und Tuberkulose. Schwarz berichtet aus der Hildebrandschen Klinik über 4 Fälle von Lupuscarcinom. Namentlich der Fall einer 42jährigen Frau, die seit dem 4. Lebensjahr an Lupus leidet, ist bemerkenswert. Sie hatte am rechten Oberarm lange Zeit eine kleine Geschwulst, die plötzlich handtellergroß zu wachsen begann. Es handelte sich um ein tief in die Subcutis gewachsenes Konkroid, das von einer Zone derben Bindegewebes mit typischen Tuberkeln umgeben war. Hier kann man nach Herxheimer-Reinke von einer direkten Einwirkung des Tuberkelbacillus auf die Entwicklung des Carcinoms sprechen, während in 2 anderen Fällen die lupöse Hautentzündung die Ursache des malignen Tumors ist. Die Carcinombildung bei Lupus ist ein nicht seltener Vorgang. Nach Miyahara sind beim Lupus atypische Epithelwucherungen viel häufiger als man annimmt und sie erreichen oft eine Ausdehnung, die es schwer entscheiden läßt, ob nicht schon Carcinom vorliegt. Auch bei Hauttuberkulose finden Herxheimer und Reinke atypische Epithelwucherungen, die zwar noch nicht Carcinome sind, aber doch leicht in die maligne Geschwulst übergehen können. Ebenso ist in der Wand von tuberkulösen Lungenkavernen Carcinomentwicklung häufiger beobachtet worden (Örtel, Uyemura, Herxheimer-Reinke). Tauschwitz beschreibt einen Fall von Dickdarmcarcinom, das sich auf der Basis alter tuberkulöser Veränderungen entwickelt hat. Klose und Vogt, Franco, Orth, Herxheimer-Reinke berichten über den Zusammenhang von Tuberkulose und Brustdrüsenkrebs, v. Franqué beschreibt Fälle von Carcinom und Tuberkulose in Uterus und Tube. Nach ihm soll der chemische Reiz des Tuberkelbacillus das Carcinom erzeugen und zwar plurizentrisch, so wie es Deelman beim Teerkrebs beschreibt. Experimentell habe ich wiederholt bisher ohne Erfolg versucht, bei Tieren durch Impfung mit säurefesten Bacillen eine Tumorbildung zu erzeugen. Bekanntlich ist es Jensen gelungen, bei 2 Ratten, die er mit säurefesten Bakterien einer pseudotuberkulösen Rinderenteritis impfte, multiple Sarkombildung hervorzurufen. Mit diesem Tumor habe ich selbst viele Jahre gearbeitet. Er ist wohl der erste im Tierexperiment durch Parasiten erzeugte maligne Tumor, der nur deshalb nicht die gebührende Aufmerksamkeit auf sich lenkte, weil er vereinzelt blieb und deshalb als Zufallserscheinung gedeutet wurde, wie ja alle Ergebnisse, die nicht in das Dogma der Unmöglichkeit einer parasitären Entstehung maligner Tumoren hineinpaßten.

Es gibt aber auch in der Literatur vereinzelte Beobachtungen, die auf einen Zusammenhang verschiedener anderer infektiöser Prozesse mit Krebs- oder Sarkomentstehung schließen lassen.

So beschreibt z. B. Luker den Fall einer 28jährigen Frau mit einer Gonorrhoe der Cervix, bei der sich 5 Monate nach der Infektion eine Warzenbildung mit Übergang in Carcinom zeigte. Hedry sah zweimal die Entwicklung eines Carcinoms der Mundschleimhaut auf dem Boden einer Aktinomykose, Beck die Bildung eines Sarkoms in der Wand einer osteomyelitischen Knochenhöhle. Matera meint, daß die Zunahme von primärem Lungenkrebs durch die Häufung

von Grippeerkrankungen verursacht wird. Nach Askanaazy macht die Grippe metaplastische Umwandlungen der Bronchialschleimhautzellen, aus der sich dann Tumoren bilden. Daß endlich die Syphilis eine Rolle als präcarcinomatöse Erkrankung spielt, hat schon v. Esmarch betont. Von neueren Arbeiten, die auf diesen Zusammenhang hinweisen, seien Horand und Schleicher genannt, der, ebenso wie Monod, namentlich die Bedeutung der Syphilis für das Zungencarcinom hervorhebt, während allerdings Barinbaum einen Zusammenhang von Carcinom und Lues als selten ansieht. Daß aber solche Beziehungen doch bestehen, beweisen die Beobachtungen von Brown, Wade und Pearce über das Auftreten eines Hautcarcinoms am Scrotum bei einem Kaninchen 4 Jahre nach einer künstlichen Infektion durch Syphilisspirochäten. Hier ist wohl ein einwandfreier experimenteller Beweis dafür erbracht, daß auch die *Spirochaete pallida* zu denjenigen Mikroorganismen gehört, die als Ätiologie von malignen Geschwulstbildungen in Frage kommen können.

Man hat in allen diesen infektiösen Prozessen verschiedener Ätiologie, soweit sie mit der Entstehung maligner Geschwülste in Zusammenhang gebracht werden müßten, lediglich präcanceröse Entzündungsvorgänge gesehen, welche auf diesem Wege indirekt zu einer Geschwulstbildung Veranlassung geben sollen. Nun sind aber in der allerletzten Zeit eine Reihe von Mitteilungen erschienen, wonach aus den malignen Geschwülsten des Menschen und der Tiere direkt Parasiten gezüchtet werden konnten, die als Krebserreger unmittelbar angesprochen werden.

Julian Loudon und James M. McCormack in Toronto berichten über ihre Arbeiten mit einem Mikroorganismus, mit dem Glover im Jahr 1920 maligne Geschwülste bei Kaninchen, Mäusen, Meerschweinchen und Ratten hatte erzeugen können. Diesen Mikroorganismus haben sie selbst unter aseptischen Kautelen aus allen Carcinomen des Menschen und der Tiere isolieren können und zwar unter sorgfältiger Vermeidung aller nekrotischen Partien, nur aus den geschlossenen Geschwülsten. Der Mikroorganismus befindet sich nicht nur in den Krebszellen, sondern lebt auch im Blut der Krebskranken in wechselnder Form als Bacillus oder Kokkus. Dieser pleomorphe Erreger ist filtrierbar durch Berkefeldfilter. Er bewirkt, wie Scott zeigen konnte, die Bildung von malignen Geschwülsten mit Metastasen bei einem erheblichen Prozentsatz der mit ihm geimpften Tiere.

Mit diesem Bacillus von Glover scheint identisch zu sein ein von Young aus allen malignen Tumoren gezüchteter Mikroparasit, den er beschreibt als einen Erreger mit verschiedenem Entwicklungsgang und der als Hefekokkus, Bacillus und in amorpher Form wachsen kann. In seiner ersten Mitteilung hat Young berichtet, daß er mit dem aus einem Mäusekrebs gezüchteten Mikroorganismus nach interperitonealer Impfung bei Mäusen 2mal eine Carcinomentwicklung beobachtete, während in anderen Fällen bei Mäusen ein mehr leukämieähnliches Bild sich zeigte. Weitere Mitteilungen, ob dieser Mikroorganismus Krebs bei Tieren erzeugt, gibt Young nicht.

Auch Nuzum beschreibt einen Mikroorganismus, den er aus einem Mäusekrebs in menschlicher Ödemflüssigkeit unter Zusatz eines Stückchens Kaninchenniere unter Abschluß der Flüssigkeit durch Paraffin. liq. züchten und mit dem er bei Mäusen einen Tumor von gleichem Bau hervorrufen konnte.

In einer späteren Mitteilung gibt er an, denselben Erreger aus einem menschlichen Mammacarcinom isoliert und damit bei Hunden und Menschen maligne Neubildungen erzeugt zu haben. Ochsner behauptet, daß in 21 % der Impfungen von Nuzum maligne Tumoren sich gebildet haben. Loudon und Mc Cormack glauben auch in diesem Mikroorganismus von Nuzum nur eine Phase in der Entwicklung des von Glover und Young beschriebenen Carcinomerregers sehen zu sollen. Robertson hat diphtheroide Bakterien aus Carcinomen gezüchtet, mit denen er bei Tieren wenige Wochen bis 1½ Jahre nach der Impfung maligne Tumoren erzeugt hat. Über Züchtung von parasitären Gebilden aus malignen Tumoren berichten auch Mori, Purpura und Roskin, ohne aber anzugeben, daß sich damit bei Tieren weiche Geschwülste hervorrufen ließen. Ebenso wenig hat J. Schumacher bisher Versuche mitgeteilt, aus denen die ätiologische Bedeutung der von ihm entdeckten Krebsparasiten eindeutig hervorgeht. Er berichtet über eigenartige Gebilde an der Grenze von Krebsgeschwülsten, die er mit einer besonderen Lipoid- und Lipoideiweißfärbung nachweist, ohne aber den zwingenden Nachweis erbracht zu haben, daß es sich um Mikroorganismen handelt. Eine Isolierung oder eine Kultur dieser Gebilde ist ihm nicht gelungen, ebenso wenig konnte er mit ihnen bei Tieren maligne Geschwülste erzeugen.

Größere Bedeutung haben einstweilen die sorgfältigen und exakten Berichte über das Vorkommen von neoplastischen Bakterien in menschlichen Krebsgeschwülsten, die F. Blumenthal, Hans Auler und Paula Meyer in jüngster Zeit gegeben haben.

**1. Der Pflanzenkrebs.** Diese Versuche gehen von den durch den *Bacillus tumefaciens* hervorgerufenen Pflanzengeschwülsten aus, deren Kenntnis wir Erwin Smith und seinen Mitarbeitern verdanken. (Literatur siehe Borst, S. 269.)

Jensen hat wohl zuerst auf der Internationalen Krebskonferenz in Paris 1910 ausgeführt, daß der sogenannte Wurzelkropf der Rüben auf einem abnormen Proliferationsprozeß gewisser Zellen beruhe, welche durch die Beeinflussung des Wachstums, die Fähigkeit der Transplantierung sowie die abnormen chemischen Verhältnisse der Zellen den malignen Tumoren der Tiere an die Seite gestellt werden dürfen. Die Geschwulst findet sich bei Zuckerrüben sowie bei gelben und roten Futterrüben. Sie wächst nicht infiltrativ und macht keine Metastasen, läßt sich aber auf andere Rüben ohne weiteres transplantieren. Erwin Smith und seine Mitarbeiter Townsend, Nellie Brown und Lucia McCulloch beschrieben dann andere Pflanzengeschwülste, die sogenannten Kronengallen (Crown gall), die sie bei Chrysanthenen, Pelargonien, Sonnenblumen, Fuchsien, Tomaten, Rüben u. a. Pflanzen durch einen Erreger nach Belieben hervorrufen konnten, den sie aus den Tumoren gezüchtet hatten. Diesen Erreger nannten sie *Bacillus tumefaciens*. Smith hält die durch *B. tumefaciens* hervorgerufenen Pflanzengeschwülste für echte maligne Tumoren, vergleichbar dem Krebs des Menschen und der Tiere, und nennt sie „Plantcancer“. Er glaubt, daß auch der Krebs des Menschen auf den *B. tumefaciens* zurückzuführen ist. Indessen hat er keinen schlüssigen Beweis für diese seine Anschauungen erbringen können, denn es konnte weder in menschlichen noch in tierischen Tumoren der Nachweis des *Bacillus* erbracht werden. Es ist an sich überdies zweifelhaft, ob

man die pflanzlichen Tumoren mit menschlichen Geschwülsten vergleichen kann. Smith behauptet, daß sich in den Zellen des Pflanzenkrebses Kernteilungsfiguren finden, daß sie Metastasen machen und infiltrierend wachsen.

Daß Mitosen, wenn auch spärlich, in den Tumoren nachweisbar sind, bestätigen F. Blumenthal und H. Hirschfeld. Dagegen beobachteten sie weder sicheres infiltratives Wachstum noch Metastasenbildung, ebensowenig wie Magnus. F. Blumenthal und Hirschfeld heben hervor, daß die biologischen Unterschiede zwischen Pflanzen und Tieren Metastasenbildung und infiltratives Wachstum beim Pflanzentumor nicht sehr wahrscheinlich machen. Wenn Smith Metastasen sah, was nicht zu bezweifeln ist, so müssen sie nicht durch Verschleppung von Zellen, sondern durch sekundäre Verbreitung des *B. tumefaciens* hervorgerufen sein. E. Smith gibt denn auch an, er habe in allen transplantierten und künstlich neugebildeten Pflanzentumoren stets das *B. tumefaciens* finden können. Dagegen hat Jensen nach der Übertragung des Rüben tumors auf andere Rüben in den neugebildeten Geschwülsten den *Tumefaciens* nicht mehr nachweisen können und er hat daraus geschlossen, daß wie beim Menschen und den Tieren die transplantierte Geschwulst, also die künstliche Metastase, aus sich heraus, d. h. aus den Zellen selbst sich bildet, ohne Mitwirkung des *Tumefaciens*. Demgegenüber ist allerdings zu sagen, daß sowohl der Nachweis des *Tumefaciens* im Gewebe wie seine Kultur sehr schwierig und mühevoll ist, wie auch U. Friedemann bestätigen konnte. F. Blumenthal und Hirschfeld konnten zwar bei den Mohrrüben tumoren immer wieder den *Tumefaciens* durch Kulturverfahren nachweisen. Dagegen gelang ihnen das bei den Pelargonien geschwülsten nicht, wie sie meinen, weil hier die Entwicklung des Tumors sehr viel längere Zeit erfordert hat, so daß inzwischen die Bakterien verschwunden sein können. Nach den Versuchen Jensens müßte nun angenommen werden, daß zwar die erste Geschwulst zu ihrer Entstehung des *Tumefaciens* bedarf, daß aber der *Tumefaciens* zur Weiterentwicklung des Tumors nicht mehr nötig ist, daß also dann die Geschwulst sich selbständig weiterbildet und sich transplantieren läßt. Der unter Mitwirkung des *Tumefaciens* vor sich gehende Prozeß wäre also nur ein präcanceröser Vorgang, wie wir ihn z. B. beim Teerkrebs und auch beim Spiroterakrebs beobachten können. Das um so mehr, als zum Hervorbringen der ersten Wucherung eine ziemlich intensive Verletzung der Pflanze erforderlich ist, wie Magnus hervorhebt und Blumenthal-Hirschfeld ebenso wie Lang bestätigen. Es sei indes bemerkt, daß Blumenthal und P. Meyer bei Mohrrüben Geschwülste auch durch Milchsäure hervorrufen konnten. Sie sind, wie Auler berichtet, durch andere chemische Substanzen ebenfalls zu erzeugen. Daß die durch *Tumefaciens* bei den Pflanzen verursachten Geschwülste nun ein Abbild der malignen Tumoren des Menschen sind, läßt sich sehr schwer erweisen. Die Botaniker Smith und Magnus neigen der Ansicht zu, daß es sich um wesensgleiche Prozesse handelt. Auch Jensen scheint gleicher Ansicht zu sein, ebenso halten J. Levin und Michael Levine beide Vorgänge für nahe verwandt. Aber es läßt sich doch nicht verkennen, daß biologisch sehr wesentliche Unterschiede bestehen. Man kann Pflanzen mit großen Tumoren üppig wuchern sehen, sie tragen Früchte, ohne daß ihre Lebenskraft im geringsten gestört ist, und die Tumoren wachsen nicht infiltrativ. F. Blumenthal und Hirschfeld züchteten Pelargonien mit Tumoren, die 2 Jahre ohne Schaden

überlebt haben und im 3. Sommer wieder Blüten trieben, obwohl die Tumoren sich weiter entwickelten. Daß also diese Tumoren als maligne gelten sollten, ist nur schwer mit unseren Vorstellungen über die Malignität der Geschwülste zu vereinen, obwohl z. B. Bloch beim Röntgencarcinom das gute Allgemeinbefinden seiner Versuchstiere ausdrücklich hervorhebt. Immerhin läßt sich einwenden, daß Pflanzen und Tiere sehr wesentlich verschieden sind und daß die Unterschiede sich auch im Wachstum und Verhalten der Zellwucherungen zeigen müssen. Dagegen kann man wohl zugeben, daß es sich um präcanceröse Zustände bei den Pflanzen handelt, wie wir sie auch beim Menschen unter Mitwirkung von Parasiten beobachten können.

Die entscheidende Frage aber war, ob nun der Tumefaciens bei Menschen irgendeine pathogene Rolle spielt in der Entstehung maligner Geschwülste, so wie Smith und Magnus glauben. Friedemann, Bendix, Hassel und Magnus haben den Bacillus bei Meningitis purulenta, bei eitrigen Gelenkentzündungen und ferner im Stuhl bei 3 schweren Darmerkrankungen gefunden, aber nicht in menschlichen Tumoren. Dennoch meinen Friedemann und Magnus, daß der Bacillus ganz wie bei der Pflanze an wunden und dauernd gereizten Stellen Neubildungen maligner Natur auch bei Menschen und Tieren hervorrufen könne. Es kommt sehr wesentlich auf seine Virulenz an, die, wie Friedemann und Magnus zeigen, sehr wechseln kann. Schon durch die Tierpassage oder durch Züchtung auf künstlichem Nährboden kann die tumorbildende Kraft ganz verlorengehen.

Aber alle diese Überlegungen mußten Theorie bleiben, wenn nicht ein Zusammenhang von Tumefaciens und den malignen Geschwülsten des Menschen irgendwie nachgewiesen werden konnte.

**2. Vorkommen von tumefaciensähnlichen Bacillen in menschlichen und tierischen Geschwülsten. Experimentell erzeugte Tumoren mit diesen Bakterien. Andere carcinogene Mikroorganismen.** Hier setzten nun die Untersuchungen von F. Blumenthal, Auler und P. Meyer ein. In einem Sekret eines Mammacarcinoms fand Paula Meyer Stäbchen, deren Ähnlichkeit mit dem *B. tumefaciens* augenscheinlich war. Mit diesen Kulturen wurden Sonnenblumen geimpft, und die Impfung fiel positiv aus. Es wuchsen in 2–3 Monaten die bekannten Tumoren. Auch aus anderen menschlichen Tumoren ließen sich eine Anzahl von Parasiten impfen, die morphologisch und kulturell große Ähnlichkeit mit dem ersten PM. genannten Bakterienstamm zeigten. Von diesen bewirken mehrere Stämme ebenfalls eine Tumorbildung bei Sonnenblumen, allerdings in verschiedenem Grade. Diese verschiedene Virulenz ist auch beim *B. tumefaciens* beobachtet worden. Sie beweist nicht, daß die einzelnen Stämme verschiedener Art sein müssen. Die Parasiten fanden sich bei 30 untersuchten Tumoren in 12 Fällen, und zwar niemals in harten geschlossenen, sondern nur in mehr oder weniger weichen oder unter Anwendung von Kunstgriffen (Brennspiegel, Cantharidenpflaster) in ulcerierten Tumoren, und zwar bei 4 Mammacarcinomen, 1 Rectum-Ca., einmal in der Ödemflüssigkeit des Armes eines Mamma-Ca., 1 Cancroid der Wange, 1 Vulva-Ca., 1 Lupuscancroid, 1 Uterus-Ca., je 1 Sarkom der Schulter und des Oberschenkels. Daß Parasiten in so großer Zahl sich aus Tumoren züchten lassen, wird aus der angewandten Technik erklärt. (Nur am Rande der Tumoren und in den erweichten Partien wurden sie

gesucht!) Es bedarf auch besonderer Nährböden; alkalische Nährböden sind un- zweckmäßig, am besten wachsen die Bakterien auf neutralem oder eben gerade saurem Nährboden, die reichlich Traubenzucker enthalten. Alle Bakterien sind gramnegativ und reduzierten Malachitgrün mit Ausnahme des PM.- Stammes, der sich in dieser Beziehung wie der *B. tumefaciens* verhielt. Es wurden nun Impfungen auf Mäuse und Ratten gemacht. In 2 Fällen gelang es mit dem Stamm PM. allein einen Tumor von carcinomatösem Bau bei Mäusen hervorzurufen. Die Tumoren bildeten sich aber im allgemeinen schnell wieder zurück. Um ein besseres Ergebnis der Impfungen zu erzielen, wurde nunmehr den Kulturen als ein Reizmittel steriler Kieselgur hinzugesetzt (1 Öse Kultur in etwa 5—10 ccm 1 proz. Kochsalzlösung, in der ein linsengroßes Stück Kieselgur aufgeschwemmt war). Das Resultat war nicht viel günstiger. Erst nach dem Zusatz von Ödemflüssigkeit von Krebskranken zu dem Kieselgur-Bakteriengemisch wurde das Ergebnis sehr erheblich besser. Es konnten nunmehr mit einer Reihe von Stämmen große Tumoren erzielt werden, die sich durch viele Generationen transplantieren lassen und Metastasen bildeten. Die Metastasenbildung trat bemerkenswerterweise am ausgedehntesten dann ein, wenn die Tumoren ulcerierten. Die Tumoren zeigen in ihrem histologischen Bau namentlich bei Übertragungen Carcinom-, häufiger Sarkomcharakter, wachsen bis zur halben Größe des Tieres und bilden fast walnußgroße Metastasen. Bei Pflanzen lassen sich die Tumoren auch ohne Kieselgurzusatz hervorrufen. Die „neoplastischen Bacillenstämme“ stehen also, wie die Autoren meinen, dem *B. tumefaciens* nahe und bilden mit diesem eine Gruppe, die als neoplastische Gruppe bezeichnet werden kann.

F. Blumenthal gibt in neueren Mitteilungen an, daß sich die von ihm und seinen Mitarbeitern gefundenen Bakterien fast in einem Drittel aller menschlichen Tumoren nachweisen lassen. Die mit den Stämmen PM. und L. bei Ratten erzeugten Tumoren wachsen jetzt schon bis in die 21. Impfgeneration und gleichen durch Metastasenbildung und Neigung zum geschwürigen Zerfall biologisch völlig den bösartigen Tumoren. Auch mit einem 3. Bacillenstamm gelang die Erzeugung einer bis zur 7. Generation transplantablen Geschwulst. Reichert, der mit den von F. Blumenthal aus Krebsgeschwülsten gezüchteten Bakterienkulturen arbeitete, kommt zu einer vollen Bestätigung aller Ergebnisse Blumenthals und seiner Mitarbeiter. Er hat mit dem Bacterium PM. einen Rattentumor gezüchtet, der übertragbar ist und von Schmorl für eine echte bösartige Geschwulst gehalten wird. Reichert identifiziert PM. mit dem *B. tumefaciens*. Von diesem Stamme wesentlich verschieden sind andere aus Geschwülsten isolierte Mikroorganismen. Um so verwunderlicher erscheint ihre gleiche Wirksamkeit. Sie ist Reichert nur erklärlich durch eine allen Stämmen in gleicher Weise zukommende gemeinsame Bedeutung als Träger eines und desselben invisiblen Virus.

Auf Veranlassung von A. Binz hat dann auch C. Räch über das ätiologische Krebsproblem sehr interessante Untersuchungen angestellt. Er unterwarf exstirpierte Carcinome von Menschen und Tieren einer bestimmten, vorläufig noch nicht näher beschriebenen Untersuchungsmethode und fand bei Anwendung dieses Verfahrens kurze Stäbchen, die schon bei Züchtung auf Agar oder Bacillen morphologischen Umwandlungen unterlagen. Bei Überimpfung dieser Bakterien auf Tiere (Mäuse, Meerschweinchen usw.) entstanden Tumoren von bösartigem

epithelialen Charakter. F. Blumenthal, der von Binz und Rãth über die Ergebnisse ihrer noch nicht publizierten Versuche unterrichtet ist, teilt mit, daß beide Autoren gleich ihm annehmen, daß es sich nicht um einen bestimmten Bacillus handelt, sondern um verschiedene Stämme, die einer bestimmten (neoplastischen) Gruppe angehören. Gewisse Übereinstimmungen in der Morphologie machen es wahrscheinlich, daß wenigstens einzelne der von Rãth und F. Blumenthal gezüchteten Stämme identisch sind. Die Übereinstimmung dieser Bakterienstämme ist auch in anderen wichtigen Punkten vorhanden. Sie sind beide niemals in den soliden unverarbeiteten Tumoren gefunden worden, sondern erst nach Verflüssigung bzw. Auflösung der Tumoren und sie ließen sich auch aus den mit ihnen erzeugten Tumoren nicht direkt wieder züchten. Die Bacillen Rãths verloren vielfach nach zahlreichen Passagen auf Nährböden ihren anfänglich tumoreregenden Charakter, gewannen ihn aber nach Zusatz von Carcinomserum wieder. Gleich F. Blumenthal und Reichert ist auch Rãth der Ansicht, daß die Bacillen Träger eines Virus sind, das als die eigentliche Ursache des Krebses anzusehen ist. Dieses Virus halten Binz und Rãth für labil, während sein Träger, der Bacillus, stabil, dabei aber sehr wandlungsfähig ist. Neuerdings berichtet Kauffmann über die gelungene Isolierung von Mikroorganismen aus Mäusekrebs, welche mit den von F. Blumenthal aus menschlichen Tumoren gezüchteten Bakterien sehr weitgehende Ähnlichkeit zeigen. Solche Bakterien fanden sich allerdings auch in der normalen Maulschleimhaut normaler Mäuse, sie können also von hier in die Tumoren sekundär eingewandert sein. Maligne Tumoren ließen sich bisher nicht mit diesen tumefaciensähnlichen Bakterien erzeugen. Auch Bonne berichtet, er habe die von Smith und Maisin bei teerkrebskranken Mäusen gefundenen Parasiten (*Klossiella muris*) auch in mancherlei inneren Organen nachweisen können und bezweifelt, daß hier irgendwelche ätiologischen Beziehungen beständen.

Inzwischen sind nun experimentelle Untersuchungen von v. Calcar erschienen, die der Ätiologie des Carcinoms gewidmet sind. Er ging von der Überlegung aus, daß die normale Epithelzelle sich dadurch in eine Krebszelle umwandelt, daß sie einige Zeit mit Protozoen symbiotisch lebt. Er fand in der Leber von Hunden eine kleine Trematode, den *Metorrichis truncatus*, der manchmal Wucherungserscheinungen der Gallengänge, andere Male aber lediglich Entzündungserscheinungen veranlaßt. Wucherungen werden aber nur von solchen Würmern hervorgerufen, die Protozoen enthalten. Auch der experimentelle Teerkrebs entwickelt sich nach v. Calcar nur in einem „protozoären Milieu“. Protozoen befinden sich im Heu oder Stroh der Käfige und sie sind auch im Futter der Tiere reichlich enthalten. Hält man Heu und Stroh von den Tieren fern und füttert sie statt mit protozoenreichem Futter (Getreide aller Art) mit gekochtem Reis oder gut durchgebackenem Brot, so tritt die Carcinombildung bei den geteerten Mäusen nur in sehr geringem Grade auf. Der Haferkrebs von Stahr und Fibiger-Secher ist als Protozoenwirkung aufzufassen, die v. Calcar im Getreide in besonders großer Zahl gefunden haben will. Diese weist er allerdings in einer für den Bakteriologen immerhin etwas ungewöhnlichen Form so nach, daß er die Getreidekörner mit sterilem Wasser übergießt und sie einige Tage bei Zimmertemperatur stehen läßt. Die Protozoen nehmen mannigfache Formen an, die er im einzelnen beschreibt und die allesamt verschiedene Stadien



derselben Protozoen sind. Kommen diese Protozoen aus Getreide oder aus Würmern mit einem präcancerösen Zustand in Berührung, so entwickelt sich Carcinombildung. v. Calcar hat solche Zustände an der Haut von Hunden experimentell durch Teerpinselung, Verbrennungen oder wiederholtes Curettieren des Epithels geschaffen und sie dann mit dem protozoenhaltigen Material direkt in Verbindung gebracht oder dieses Material verfüttert. Am geeignetsten erwies sich dasjenige Material, welches die Protozoen in Form der Amöbenflagellaten enthielt. Diese Form ist sogar für das Gelingen des Experiments von entscheidender Bedeutung. Zum Gelingen des Experiments ist ferner wesentlich die Überwindung des Widerstandes, den das normale Bindegewebe dem Epithelwachstum entgegengesetzt. Das gelingt am besten beim magenlosen Hund oder dem künstlich achylisch gemachten Tier. v. Calcar sieht in der Achylie einen präcancerösen Zustand, der für die Infektion mit dem Carcinomvirus prädisponiert. Auf diesen Grundlagen beruhen die Experimente v. Calcars, die zu malignen Neubildungen am Magen von Hunden geführt haben, die er in zahlreichen Abbildungen wiedergibt, die eine maligne Wucherung beweisen sollen. Nur bleibt v. Calcar den Nachweis schuldig, daß diese Tumoren durch „Protozoen“ hervorgerufen sind, da er ja nicht mit reinen Kulturen arbeitet, sondern mit einem Material, das alle möglichen Mikroorganismen enthält. Als Ergänzung aller dieser Versuche schildert v. Calcar schließlich eine Methode des Nachweises von Protozoen in malignen Geschwülsten des Menschen. Er bringt eine Zellenemulsion in sterilisiertes Wasser oder verdünntes Getreidedecoct. Das Material wird „nichtsteril“ auf mehreren Petrischalen verteilt und die Kulturen allmählich eingetrocknet. Dann werden sie mit Wasser begossen, und man findet in ihnen Protozoen. Dieses nichtsterile Verfahren wird motiviert damit, daß Protozoen in vitro sich nur züchten lassen, wenn man ihnen Bakterien als Nahrung verabreicht. Die gefundenen Protozoen gleichen den kleinen Sporenformen, die sich in Getreidekörnern nachweisen lassen und die, wie schon erwähnt, sehr verschiedenen Entwicklungsphasen, auch eine fast invisible Form, zeigen können. So kommen also auch die Experimente v. Calcars schließlich in Beziehungen zur Frage eines invisiblen Virus als Ursache von malignen Tumoren.

**3. Krebs und invisibles Virus.** Wir haben in früheren Zusammenstellungen immer darauf hingewiesen, daß die Mannigfaltigkeit aller als spezifische Krebserreger beschriebenen Parasiten einer der wichtigsten Gründe ist, sie als die Ursache der malignen Geschwülste abzulehnen. Nun haben wir, wie ausführlich beschrieben, wieder eine ganze Reihe von sehr differenten Parasiten kennengelernt, mit denen ihre Entdecker maligne Geschwülste im Tierexperiment erzeugt haben. Die cancerogene Wirkung einzelner dieser Parasiten ist wahrscheinlich, während bei anderen dieser Nachweis noch zu führen ist. Die Verschiedenheit aller dieser Parasiten wäre aber kein Grund mehr, ihre Mitwirkung bei der Bildung maligner Tumoren abzulehnen. Denn wir könnten alle diese Parasiten in ihrer ätiologischen Bedeutung vereinheitlichen, indem wir sie als Überträger eines *Ens malignitatis* ansehen, welches entweder unbelebt oder belebt ist. Fassen wir es als belebtes Agens auf, so kommt ein ultravisibles Virus in Frage, das, wie wir wissen, als Ätiologie einer Reihe von Infektionskrankheiten eine Rolle spielt. Wir können es weder züchten noch mit unseren gegenwärtigen Methoden sichtbar machen. Seine

Existenz gilt als erwiesen, wenn es gelingt, eine Krankheit künstlich hervorzurufen durch Filtrate von Kulturen aus dem Ausgangsmaterial, welche ein Filter passiert haben, das erfahrungsgemäß für alle uns bekannten Arten von Kleintieren (Bakterien usw.) undurchlässig ist.

Wenn wir nun annehmen könnten, daß ein solches invisibles Virus für die Ätiologie der malignen Tumoren in Betracht kommt, so gewännen die verschiedenen Mitteilungen über angeblich spezifische Parasitenbefunde in menschlichen oder tierischen Tumoren und die Berichte über die gelungene Erzeugung von malignen Tumoren durch die Impfung mit solchen Parasiten natürlich ein ganz anderes Gesicht. Es gibt in der Tat eine Anzahl von Arbeiten, welche die Entstehung maligner Tumoren durch ein invisibles Virus erörtern. Hier kommen vor allem jene Experimente in Frage, welche die Übertragung der bekannten Tiertumoren durch ein zellfrei gemachtes Filtrat des Ausgangstumors mit positivem Erfolge ergeben haben sollen.

Borrel ist wohl der erste gewesen, der die ätiologische Bedeutung eines invisiblen Virus für die Frage der Geschwulstentstehung besprochen hat. Experimentell ist er freilich zu einem positiven Ergebnis nicht gekommen. Auch ich habe wiederholt von dieser Möglichkeit gesprochen, aber immer nur im Sinne einer Arbeitshypothese. Denn daß die Übertragbarkeit der transplantablen Tiertumoren nur an die Anwesenheit der intakten Zellen in der Impfflüssigkeit gebunden ist, das war die Anschauung aller Forscher, welche mit diesen Geschwülsten gearbeitet haben. Zum ersten Male hat Haaland mitgeteilt, daß es ihm gelungen sei, durch Impfung mit einem zellfrei gemachten Filtrat eines Mäusecarcinoms bei einer Maus einen bösartigen Tumor zu erzeugen. Er filtrierte eine Zellemlusion zuerst durch ein Papierfilter, dann durch ein Berkefeldfilter und injizierte das Filtrat in die Mamille von säugenden weiblichen Mäusen. Nach 4 Wochen entwickelte sich an der Vulva einer Maus — also ganz entfernt und ohne Zusammenhang mit der Impfstelle — ein typisches Carcinom, das aber in seinem Bau dem Ausgangstumor entsprach. Da das Filtrat, wie Borrel meint, vollkommen zellfrei war, blieb ihm nur die Folgerung, daß ein unbekanntes filterbares Virus im verarbeiteten Tumor sein muß, das selbständig zur krebsigen Umwandlung normaler Zellen führen kann, also ein krebs erzeugendes Virus ist. Daß ein Erreger in der Ätiologie der Tumoren eine Rolle spielt, schloß er auch daraus, daß er manchmal in der Lunge von krebserkrankten Mäusen kleine Tumoren sieht, die nicht durch metastatische Zellen, sondern aus den eigenen Zellen der Lunge entstanden zu sein scheinen. Man vergleiche damit den Befund von Bloch und Dreyfuß, die bei der Erzeugung von Teercarcinom Lungenmetastasen von anderem histologischen Bau beobachteten. Die Änderung des histologischen Charakters metastatischer Tumoren gegenüber dem Primärtumor ist übrigens sehr oft beschrieben worden, besonders bei Transplantationen von Tiertumoren.

Auch Morris hat bei etwa 3000 Ratten und Mäusen versucht, durch Filtrate von Tumoren neue Geschwülste zu erzeugen. 4 Ratten, die er in einem Käfig untergebracht hatte, zeigten nach längerer Inkubationszeit eine Tumorentwicklung. Das Filtrat hatte sich Morris aus einem Flexner-Joblingschen Rattencarcinom hergestellt und es zusammen mit Kieselgur Ratten injiziert, denen er vorher die Milz exstirpiert hatte. Die Tumoren, die sich bei diesen Tieren entwickelten, waren Drüsencarcinome von hämorrhagischem Typus, die teilweise schleimige Degene-

ration zeigten und sich wesentlich vom Ausgangstumor unterschieden. Morris nahm an, daß ein invisibles Virus die Ursache der Tumorentwicklung ist. Flexner und Jobling selbst waren in ihren Versuchen mit zellfrei gemachten Filtraten ihres Tumors bei subcutaner und intraperitonealer Impfung allerdings zu negativen Resultaten gelangt. Indessen kann sehr wohl der Zusatz von Kieselgur, der zu Entzündungsvorgängen führt, die Grundlage der Tumorentwicklung bilden, ebenso wie ja F. Blumenthal, Auler und P. Meyer mit ihren tumorbildenden Bakterien zunächst nur dann positive Impferfolge hatten, wenn sie dem Impfmaterien Kieselgur hinzufügten. Wood und Herxheimer glauben, daß wahrscheinlich in den Versuchen von Morris das Kieselgur einen präcancerösen Zustand geschaffen hat, aus dem sich dann der Tumor entwickelt hat. Ich erinnere an die Versuche, die Stieve mit Kieselgurtumorimpfungen angestellt hat, auch an die Erfahrungen von Keysser, C. Lewin und F. Blumenthal bei der Impfung mit artfremdem Tumormaterial bzw. mit carcinogenen Parasiten.

Keysser hat ebenfalls über Experimente mit zellfreiem Filtrat berichtet. Er hatte beobachtet, daß nach der Injektion von Ascites oder der Flüssigkeit von verflüssigten und erweichten Tumormassen, die er durch Zentrifugieren gewonnen hatte, eine Tumorbildung bei den damit geimpften Tieren auftrat. Er kam deshalb auf die Idee, daß in einem Material, in dem makroskopisch keine Krebszellen vorhanden sind und mit dem sich erfolgreiche Impfungen ausführen lassen, ein Virus vorhanden sein muß. Er stellte sich nun ein Filtrat von Mäusetumoren her, das er durch Filtration durch Reichels Porzellanfilter gewonnen hatte, und impfte mit diesem Filtrat Tiere in verschiedene Organe. In dem Filtrat waren Zellen nicht enthalten. In einem Falle ist es ihm gelungen, im Auge einer Ratte mit diesem Filtrat einen makroskopisch sichtbaren Tumor hervorurufen, der dem Ausgangstumor, aus dem das Filtrat stammte, in jeder Beziehung glich. Er sagt, daß er größere Versuchsreihen angefangen, aber nicht beendet habe, und daß er daher durch diese Mitteilung eine Anregung geben wolle, solche Versuche über die Ätiologie der Tumoren in großem Maßstabe durchzuführen. Im Hinblick auf die gerade damals erfolgten Mitteilungen von Peyton Rous über Hühnersarkome, die sich durch zellfreies Filtrat verimpfen ließen, betont Keysser, daß es ihm gelungen sei, früher und unabhängig von ihm übertragbare Filtrate aus Tumoren herzustellen. Er hält auch bei Mäusetumoren durch seine Versuche den Nachweis für erbracht, daß nicht die Carcinomzellen, sondern ein filtrierbares Virus als das geschwulstbildende Agens anzusehen ist.

Weitere Mitteilungen von Keysser über seine Versuche sind später nicht mehr erfolgt. Henke und Schwarz berichten dann aus dem Pathologischen Institut in Breslau über die Übertragung eines Mäusecarcinoms durch filtrierte Ausgangsmaterial. Sie benutzten zu ihren Versuchen einen sehr virulenten Carcinomstamm, der aus einer von Henke beobachteten Endemie stammte. Neben vielen negativen Versuchen konnten sie nun einmal bei 8 geimpften Mäusen in 3 Fällen ein positives Ergebnis feststellen. Diese Mäuse waren mit einem Filtrat geimpft, das sie folgendermaßen hergestellt hatten: Nach Verreibung zweier schnell gewachsener, lebensfrisch entnommener Mäusetumoren mit Quarzsand in der Reibesohle wurde mit 6 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung die ziemlich homogene Emulsion aufgeschwemmt und in der elektrischen Zentri-

fuge längere Zeit zentrifugiert. Die über dem Bodensatz stehende, schon jetzt ziemlich klare Flüssigkeit wurde nun durch ein gewöhnliches Filter filtriert. Das Durchfiltrieren ging langsam, tropfenweise vor sich. Die mikroskopische Untersuchung des klaren Filters ergab spärliche feinkörnige Detritusmassen, ganze Zellen konnten nirgends gefunden werden. Henke und Schwarz erörtern natürlich die Möglichkeit, daß in dem Filtrat trotzdem noch vereinzelte Zellen vorhanden gewesen sein können, obwohl das einen so hohen Grad der Transplantationsmöglichkeit bedeuten würde, wie er bei Warmblütern bei der Impfung von Tier zu Tier bisher nirgends beobachtet werden konnte. Dann aber sprechen sie unter Hinweis auf Borrel und Fibiger und namentlich auf die ihnen bekannten Mitteilungen von Peyton Rous von der Möglichkeit, daß in dem Filtrat unbekannte Erreger vorhanden gewesen wären, welche in dem neuen Tierkörper den Tumor reproduziert haben. Parasiten oder Parasiteneier haben sie, wie sie ausdrücklich betonen, bei der mikroskopischen Untersuchung nicht gefunden. Die neu entstandenen Tumoren haben sich im Gegensatz zu dem Befunde von Haaland an der Impfstelle selbst gebildet. Henke und Schwarz haben dann weitere Versuche angekündigt, welche eine Entscheidung darüber bringen sollten, welche der von ihnen erörterten Möglichkeiten tatsächlich ihren Befund erklären würde. Dann ist aber nichts weiter mitgeteilt worden. Erst später hat Schwarz in seiner Dissertation noch nähere Angaben über seine Impfversuche mit dem zellfrei gemachten Filtrat veröffentlicht. G. Jung, der diese mir nicht zugängliche Dissertation zitiert, läßt in seiner Arbeit nicht klar erkennen, ob Schwarz noch weitere positive Impfresultate mit der von ihm beschriebenen Technik gehabt hat. Was die Zellfreiheit des Filtrats angeht, so hat Schwarz sie aus der Tatsache gefolgert, daß das Filtrat durch Berkefeldfilter hergestellt wurde, welche Bakterien nicht passieren lassen und daß außerdem die Filtrationsdauer länger war als die Vorschrift zuließ. Er hat die Zellfreiheit der Berkefeldfiltrate gar nicht mehr untersucht, weil er sie für selbstverständlich hält.

Endlich findet sich eine Angabe von Gaylord und Simpson, daß es ihnen gelungen sei, bei einer Ratte ein Chondrosarkom der Rippe zu erzeugen, die sie mit einem zellfrei gemachten Filtrat eines Rattensarkoms geimpft hatten. Der Tumor war an der Impfstelle entstanden. Erwähnt seien auch die Angaben von Gaylord und Marsh, welche als Ursache des endemischen Schilddrüsenkrebses der Salmoniden ein im Fischwasser vorhandenes Agens gefunden haben. Es ist nicht sicher, ob es sich um lebendes Virus handelt. Jedenfalls gelingt es, mit dem Wasser der krebsverseuchten Teiche bei Hunden und Ratten Epithelwucherungen der Schilddrüse hervorzurufen. Endlich sind kürzlich Mitteilungen von Rhoda Erdmann erschienen, welche unter bestimmten Bedingungen auch die Übertragungsfähigkeit des Flexner-Joblingschen Rattencarcinoms durch zellfreies Filtrat behauptet.

Rhoda Erdmann hatte in früheren Versuchen festgestellt, daß die lebenden Zellen des Flexner-Joblingschen Rattencarcinoms nach der Züchtung aus den Zellkulturen auf Ratten übertragen, hier keinen Tumor erzeugen. Sie haben ihre Transplantationsfähigkeit während der Zellkultur also verloren. Ebenso wenig lassen sich mit rein gezüchteten Stromazellen Tumoren erzielen. Aber auch rein gezüchtete Krebszellen + rein gezüchtete Stromazellen geben zusammen ver-

impft kein positives Resultat. Nur Stromazellen im organischen Zusammenhange mit Krebszellen, kürzere Zeit im Tumorplasma gezüchtet, verursachen nach ihrer Impfung die Bildung eines Tumors mit etwas verlängerter Lebenszeit. Es muß also bei der getrennten Züchtung von Krebszellen und Bindegewebszellen irgend etwas verloren gegangen sein, was zur Bildung des Tumors unerläßlich ist und dieses unbekanntes „Etwas“ muß entweder in den Krebszellen oder in den Stromazellen seinen Sitz haben. Zunächst hatte Rh. Erdmann angenommen, daß die Epithelzelle bei der Entstehung des Tumors von sekundärer Bedeutung sei. Bevor diese Epithelzelle die Entwicklung zum Krebs nimmt, müsse sie vom Bindegewebe des Tumorträgers ein „Etwas“ zugeführt bekommen, nur so sei das Ergebnis ihrer Züchtungsversuche zu verstehen. Dieser unbekanntes Stoff findet sich im Plasma des Blutes. Denn bei Kulturversuchen mit der Milz normaler Ratten in einem Medium, das Tumorplasma enthält, wandern aus der Milz große runde Zellen aus, die Ähnlichkeit mit Sinusendothelien haben. Diese Auswanderung vollzieht sich um so stärker, je größer der Zusatz von Tumorstoffen im Nährplasma ist. Diese Zellen fehlen aber in der Milz von Tumortieren, wahrscheinlich, wie Rh. Erdmann annimmt, weil die Milz des Tumortieres diese Zellen dauernd in den Säftekreislauf abgibt. Wenn nun das reticulo-endotheliale System des zu impfenden Tieres gereizt wird und zwar durch Tusche (andere Reizstoffe versagen), so ist eine nachfolgende Impfung mit zellfreiem Filtrat oder mit abgetötetem Filtrerrückstand positiv. Allerdings sind in den Kontrollversuchen von Rh. Erdmann auch ohne Tuschevorbehandlung sowohl mit dem Filtrat wie mit dem durch Chloroform abgetöteten Filtrerrückstand noch vereinzelt positive Impfungen erzielt worden. Das beeinträchtigt den Wert der Erdmannschen Experimente und verlangt nach eingehenden Nachprüfungen, ob in der Tat die Beziehungen von Geschwulsterkrankung und endotheliale Apparat so enge sind, wie das Rh. Erdmann annimmt. Sie glaubt, daß das im Filtrat enthaltene Virus des Flexner-Joblingschen Rattencarcinoms nur dann zur Wirkung gelangt, wenn das endotheliale und reticuläre System vorher gereizt ist. Daß auch ohne experimentelle Reizung in den Kontrollversuchen vereinzelt positive Impfungen erfolgen, soll sich daraus erklären, daß diese Tiere schon spontan irgendeine Schädigung des reticulären und endothelialen Zellapparates aufweisen.

Alle diese Versuche sind natürlich in ihrer Deutung außerordentlich umstritten, was nicht wundernehmen kann, weil ja schließlich als eine unumstößliche Lehre gilt, daß nur die Tumorzelle selbst die Grundlage neuer Tumoren bilden kann.

Diese Anschauungen erfahren indes eine sehr erhebliche Einschränkung durch die Entdeckung von transplantablen Hühnertumoren, welche sich ersichtlich durch zellfreies Filtrat weiter impfen lassen.

Es sind das die zuerst von Peyton Rous, Murphy, Tytler, Fujinamo, Inamoto, Pentimalli, Teutschländer u. a. beschriebenen Hühnersarkome.

Nach den ersten zusammenfassenden Berichten von Rous und Murphy handelt es sich um ein Hühnersarkom, das transplantabel ist und im Verlaufe der Transplantation an Bösartigkeit zunahm. Es wird in die Brustmuskulatur geimpft und wächst hier abgekapselt, meist aber destruirend in die Muskulatur hinein. Auf andere Tierarten — abgesehen von den schon geschilderten Impfungen auf Embryonen oder ins Gehirn — läßt es sich nicht übertragen. Er-

schöpfende Krankheit des geimpften Tieres verhindert das Angehen der Impfung. Schon 1911 berichteten Rous und Murphy weiter, daß es ihnen gelungen sei, nach Filtrierung einer Tumoremulsion durch Berkefeldfilter und Impfung in die Brustmuskulatur eines gesunden Huhnes hier einen Tumor von gleichem Typus zu erzeugen. Durch Chamberlandfilter, der für *B. fluorescens liquefac.* nicht mehr passierbar ist, filtriert, wird das Agens zurückgehalten, es gehört also wohl zu den größeren Arten des invisiblen Virus. Allerdings geht das Virus des Hühnertumors von Fujinamo und Inamoto auch durch das Chamberland- und Reichelfilter hindurch. Aber auch durch im luftleerem Raum über Schwefelsäure getrocknetes und vollkommen pulverisiertes Tumorgewebe gelang die Erzeugung des Tumors, ebenso wenn die Tumorzellen viele Wochen in 50% Glycerin aufbewahrt wurden. Fujinamo und Inamoto beschrieben zu gleicher Zeit ein Myxosarkom, das ebenfalls durch Berkefeld- oder Reichelfilter filtriert, den gleichen Tumor durch Verimpfung des Filtrates hervorrief. Auf dieselbe Weise ließen sich ein Spindelzellensarkom, ein Angiosarkom und endlich auch ein Osteochondrosarkom von Hühnern überimpfen (Rous, Murphy und Tytler). Daran schließen sich an ein Spindelzellensarkom von Pentimalli und ein von Teutschländer beschriebener Tumor, der alle Typen des Sarkoms mit Ausnahme der osteochondromatösen Umwandlung zeigt. Die mit dem Filtrat erzeugten Geschwülste gleichen völlig denen nach Impfungen mit frischen Tumorzellen. Das Agens wird durch Eintrocknen geschwächt, überlebt aber schnelles Gefrieren und Auftauen des frischen Tumorgewebes. Bei 55° erhitzt, wird es nach 15 Minuten inaktiviert, ebenso durch Autolysieren des Tumors unter Chloroform oder Toluol. Immunität kann mit dem Agens nicht erzeugt werden. Es beweist das also, daß Immunitätsvorgänge, die sich mit Tumorzellen erreichen lassen, nicht den Schluß zulassen, daß außer den Zellen selbst nicht auch noch ein ätiologisches Agens vorhanden sein kann. Aber das Agens wirkt tumor erzeugend nur mit Kieselgur zusammen (also ähnlich wie in den ersten Versuchen von Blumenthal) und der Tumor entwickelt sich sehr viel langsamer als nach der Zellimpfung.

Die Ergebnisse der mit diesen Tumoren angestellten Filtrierversuche und der Experimente mit allerlei physikalischen Schädigungen der Zellen erschienen so merkwürdig, daß zunächst, da eine infektiöse Ursache angenommen werden mußte, der übliche Zweifel auftauchte, ob wir es hier mit echten Tumoren oder Granulationsgeschwülsten zu tun haben. Nach dem Urteil der meisten Pathologen, welche den Tumor studierten (Aschoff, Borst, Teutschländer, Pentimalli seien hier genannt), kann es nicht zweifelhaft sein, daß es sich um Tumoren handelt, welche anatomisch alle Zeichen der malignen Geschwülste zeigen. Biologisch erscheint mir die Malignität dieser Hühnertumoren durch sehr interessante Kulturversuche von Alb. Fischer erwiesen.

Nahm er Stückchen des Rousschen Hühnersarkoms und brachte sie in ein Substrat von Hühnerplasma unter Zusatz einer Spur von Embryonsaft, so trat zunächst eine Verflüssigung des Plasmas ein. Setzte er dann Muskelstückchen von erwachsenen Hühnern zu, so überwandern nach kurzer Zeit die Tumorzellen auf diese Muskelstückchen und zerstören sie. Durch wiederholtes Versetzen beider Gewebstückchen (Tumor und Muskel) in neue Nährlösungen gelang ihm die dauernde Züchtung der Tumorzellen, die schließlich das ganze Muskelstückchen infiltrativ durchwachsen und zerstören. Es leben also die Tumorzellen, indem

sie das Protoplasma anderer Körperzellen zum Aufbau ihrer eigenen Zellsubstanz verwenden. Isolierte Zellen der Randpartie des Tumorstückchens, die er in neues Nährsubstrat brachte, zeigten eine amöboide Beweglichkeit und cilienartige Fortsätze. Gegenüber normalen Fibroblasten teilten sich die Tumorzellen oft in ungleicher Zahl, es kam zu Verschmelzungen zweier Zellen mit und ohne nachfolgende Trennung. Aus diesen Verhältnissen läßt sich die große Polymorphie der Sarkomzellen wohl erklären.

Jedenfalls zeigen die Zellen des Roussarkoms in diesen Kulturversuchen Fischers ein Verhalten, wie wir es nur von malignen Zellen kennen.

Dagegen erfuhr die Deutung aller Versuche, welche mit diesen Tumoren angestellt wurden, keine einheitliche Beurteilung.

Verschiedene Möglichkeiten kamen in Frage. Entweder war in dem Filtrat wie in dem Tumorpulver ein belebtes Virus oder ein chemisches „*Ens malignitatis*“ oder aber es mußten in den Filtraten, Pulvern usw. lebende übertragungsfähige Tumorzellen noch vorhanden sein. Alle diese Möglichkeiten sind am eingehendsten von Teutschländer und seinem Schüler Jung studiert worden.

Schon Königsfeld und Prausnitz haben über Filtrationsversuche mit Mäusetumoren berichtet, die angestellt wurden, um sich ein Urteil zu bilden über die schon oben erwähnten Mitteilungen, welche von der gelungenen Übertragung angeblich zellfreier Filtrate von Mäusecarcinomen berichten. Sie sind zu der Überzeugung gelangt, daß bei allen diesen Versuchen die Art und Weise der vorgenommenen Filtration keineswegs eine Zellfreiheit gewährleistet. Sie konnten niemals eine Tumorbildung beobachten, wenn sie mit Berkefeldfiltern arbeiteten, selbst, wenn diese Kerzen vereinzelt *Prodigosus*-bacillen passieren ließen. Aber gegen alle diese Versuche mit Mäuse- und Rattentumoren läßt sich sagen, daß ein negativer Ausfall nicht beweisend ist, obwohl auch Leo Loeb, Herzog, Uhlenhuth, Flexner-Jobling, Beck u. a. niemals zu positiven Impferfolgen mit filtriertem Material gelangten. Von Königsfeld und Prausnitz werden aber auch Versuche mitgeteilt, welche für die Beurteilung der mit den Hühnertumoren angestellten Experimente sehr beachtlich sind. Schon Jensen konnte nur sehr selten Tumorbildung erreichen, wenn er eine Emulsion seines Tumors selbst nur durch Gaze oder Papier filtrierte. Auch Loeb zeigte, daß selbst das Filtrieren durch eine doppelte Lage von Filtrierpapier genügt, um eine positive Impfung auszuschalten. Dasselbe konnten auch Flexner-Jobling für ihren Tumor feststellen, wenn sie die Emulsion nur durch Papier oder auch nur durch Gaze filtrierten, und Bridré gibt sogar an, daß das Mäusecarcinom selbst dann schon nicht weitergeimpft werden konnte, wenn das Ausgangsmaterial sehr fein zerkleinert wurde. Gleiche Beobachtungen habe auch ich gemacht. Königsfeld und Prausnitz kommen zu dem Resultat, daß, je weniger Zellmaterial in der Impfflüssigkeit sich findet, desto später und unsicherer ein Angehen der Tumoren erfolgt. Wenn sie betonen, daß selbst mit 0,03 mg Tumor positiv geimpft werden kann, so bedeutet das freilich, daß noch immer eine sehr erhebliche Zahl von Tumorzellen zur Überimpfung vorhanden ist. Es ist aber angesichts der Ergebnisse von Königsfeld und Prausnitz sehr viel, daß Schwarz und Henke von 8 mit filtriertem Material geimpften Mäusen 3 mal ein positives Ergebnis hatten. Ich sehe dabei von den übrigen positiven Angaben, die ja nur Einzelfälle berichten, ganz ab.

Bei den Hühnertumoren finden wir nun, daß die Impfung mit Filtraten von Zellemlösungen kaum ein wesentlich schlechteres Impfresultat gibt als die Übertragung des gewöhnlich zur Impfung verwendeten Zellbreis, obwohl doch, selbst angenommen, daß die Filtrate nicht zellfrei wären, zum mindesten eine nur verschwindende Zahl von Zellen in ihnen enthalten sein könnte. Diese nur ganz vereinzelt Zellen sollten also zur Übertragung des Tumors in einer doch beträchtlichen Zahl von Impfungen ausreichen, während wir gesehen haben, daß bei den Mäuse- und Rattentumoren nur in verschwindenden Ausnahmen eine positive Impfung mit solchen Filtraten zustandekommt. Teutschländer, der in früheren Versuchen zu dem Resultat gekommen war, in den wirksamen Filtraten nicht Zellübertragungen, sondern die Tätigkeit eines invisiblen Virus annehmen zu sollen, kommt neuerdings doch wieder zu Bedenken, weil in Versuchen von Jung sich herausstellte, daß tatsächlich auch bei allerschärfster Filtrierung in dem Filtrat doch noch Zellen enthalten sind selbst bei Anwendung von Filtern, die jedes Bacterium zurückhalten. Zum mindesten lassen sich Zelltrümmer, Kerne, an denen noch Bruchstücke von Plasma hängen, im Filtrat nachweisen. An diese könnte immerhin noch die Übertragungsfähigkeit und das Wachstum einer neuen Geschwulst geknüpft sein. Schon Schwarz hat übrigens die Vermutung geäußert, daß die Tumorzellen des Hühnersarkoms bei der langen Dauer der Filtration sich gleich den Lymphocyten und Leukocyten verhalten können, denen, wie wir wissen, amöboide Bewegungen zukommen können. Dabei könnten sich die Sarkomzellen zu fadenförmigen Gebilden umwandeln und die Filterporen passieren.

Über die nach meiner Ansicht wenig in Betracht kommende Anwesenheit vereinzelter Zellen im Filtrat und ihre Bedeutung für die Übertragung durch Impfung auf gesunde Tiere habe ich schon gesprochen. Ich halte es für sehr unwahrscheinlich, daß diese vereinzelt Zellen bei der Verimpfung so häufig, wie es tatsächlich der Fall ist, Tumorbildung veranlassen könnten. Das widerspricht allen unseren experimentellen Erfahrungen. Es erscheint mir das um so unwahrscheinlicher, weil die Weiterimpfung dieser Hühnersarkome auch mit zentrifugiertem Plasma (Rous), mit Blut, Peritonealflüssigkeit, die durch Berkefeldfilter filtriert wurde, mit Preßsaft von gesunden Nieren, Ovarien, Milz und anderen Organen gelungen ist (Busch, Bürger, Pentimalli, Teutschländer, eigene Versuche). Teutschländer meint, daß in allen diesen Flüssigkeiten noch Tumorzellen vorhanden sein können, da ja die Verbreitung der Geschwulstzellen hämatogen erfolgt. Aber die Zahl dieser Zellen kann doch in gesunden Organen und im Blut keine so erhebliche sein, daß sie ausreichend sein sollte, selbst noch nach Filtration durch Berkefeldfilter die Überimpfbarkeit zu gewährleisten. Hier gilt in verstärktem Grade, was ich vorher über die Bedeutung solcher ganz einzelner Zellen für das Angehen der Impfung ausgeführt habe und noch mehr gilt das für Organpreßsäfte. Neuerdings berichten Llambras und Brachetto-Brian, daß sie nicht nur mit Serum und Vollblut, sondern auch mit gewaschenen roten Blutkörperchen den Hühnertumor in 100% erzeugen konnten.

Ebensowenig vermag ich die Anschauungen Teutschländers über die Deutung solcher Übertragungen des Hühnertumors zu teilen, welche durch Impfung von Zellen nach sehr erheblichen physikalischen Schädigungen zustande gekommen



sind. Rous hatte gefunden, daß ultraviolettes Licht die Zellen des Tumors abtötet, dagegen nicht die Übertragbarkeit des Tumors, also das Virus beeinträchtigt. Will man aber selbst zugeben, daß weder diese Versuche, noch die relative Resistenz der Hühnertumoren gegenüber Wärme, Sonnenlicht, Röntgen und Radium entscheidend dafür sind, daß nicht die Zelle des Tumors, vielmehr das Virus die Verimpfbarkeit des Tumors bedingt, so glaube ich doch, daß unbedingt für ein Virus die Tatsache spricht, daß es gelingt, mit getrocknetem pulverisiertem Tumormaterial den Tumor weiter zu impfen. Ich habe mit dem mir von Rous zur Verfügung gestellten, im Vakuum getrockneten und pulverisierten Tumormaterial gearbeitet, das er mir aus New York geschickt hatte. Das Pulver war damals schon mehrere Monate alt. Ich habe damit aber in 100% positive Impfungen erzielt und selbst nach mehreren Monaten noch blieb die Infektiosität des Pulvers intakt und auch an vielen anderen Stellen, an die ich noch nach geraumer Zeit das Pulver abgegeben habe, ließ sich der Tumor ohne weiteres übertragen.

Daß in Tumorpulvern aus verschiedenen Tumoren die Wirksamkeit sehr verschieden lange und in verschiedener Intensität sich erweist, kann an der Beurteilung, daß hier die Tätigkeit lebender Zellen die Übertragbarkeit nicht bedingt haben kann, kaum etwas ändern, selbst wenn Aschoff mitteilt, daß er in dem Pulver noch Zellen hat nachweisen können. Es widerspricht allen unseren Kenntnissen vom Leben der tierischen Gewebe, daß Zellen von Säugtieren nach so eingreifenden physikalischen Schädigungen monatelang unter Sauerstoffabschluß sollten am Leben bleiben können. Auch die Tatsache, daß in Glycerin aufbewahrtes Tumormaterial nach Rous noch einen Monat lang übertragbar ist, läßt an die Tätigkeit lebender Zellen kaum noch denken, obwohl Schwarz gerade diese Versuche von Rous für sehr wenig beweiskräftig hält. Endlich meinen Teutschländer und Jung, es könnten auch Zelltrümmer oder Kerne das Filter passieren und Tumoren bilden. R. Kraus weist auf die Versuche Siwarzofs hin, der Tumoren aus Körnchen und Teilen von Zellen entstehen sah und meint, es könnte der Satz: *omnis cellula e cellula* durch „*omnis cellula e granulo*“ ersetzt werden. Aber selbst wenn das richtig wäre, so gälte doch immer noch der Einwand, daß auch nicht filtrierte Emulsionen von Tumorzellen nur dann Impftumoren entstehen lassen, wenn eine erhebliche Anzahl von Zellen in der Aufschwemmung enthalten ist. Zellarme Emulsionen machen nur in Ausnahmefällen Impftumoren. Demnach bliebe nur die Annahme, daß ein Ferment oder irgendein anderer chemischer Stoff die Übertragung bedingt.

In der Literatur gibt es vereinzelte Mitteilungen, daß chemische Substanzen, aus Tumoren gewonnen, zur Entwicklung von malignen Tumoren bei damit behandelten gesunden Tieren geführt haben. So behauptet z. B. Howard, daß er aus Carcinomen von Menschen eine für die Geschwulst charakteristische chemische Substanz isoliert habe, welche bei einem Kaninchen einen Metastasen bildenden Tumor und allgemeine Kachexie hervorgerufen habe. Erwähnt seien auch die Angaben von Novell. Er stellte sich Extrakte aus Carcinomgewebe her, aus denen er durch Einengung auf dem Wasserbade und Ätherausschüttelung eine krystallinische Substanz herstellen konnte, die, bei Kaninchen eingespritzt, zu multipler Krebsbildung führte. Allerdings ist diese

Angabe von Fränkel und Klein bestritten worden. Orth und F. Blumenthal vermuteten, es könnte in den Filtraten der Rousschen Hühnersarkome ein chemisches Agens (Ferment) sein, das die Tumorbildung bedingt. Teutschländer führt dagegen an, daß sich das geschwulsterregende Agens nicht nur im Primärtumor, sondern auch in den Metastasen findet. Es könne sich also wohl kaum um eine körperfremde chemische Substanz handeln; denn es gibt kein Beispiel dafür, daß sich eine solche im Organismus vermehren sollte. Eher sei anzunehmen, daß sie sich vermindert. Es müßte also eine körpereigene Substanz sein, welche elektiv auf die Bindegewebszellen geschwulstbildend wirkt. Man könnte sich theoretisch eine solche Möglichkeit wohl vorstellen. Aber Teutschländer hat zeigen können, daß das Agens der Geschwulstbildung nur bis zu gewissen Grenzen filtrierbar ist und durch die feinsten Filterporen nicht mehr hindurchgeht. Diese Tatsache läßt sich kaum mit der Annahme, daß eine chemische Substanz in der Flüssigkeit enthalten ist, in Einklang bringen.

Von Bedeutung für diese Frage erscheinen jedoch die Arbeiten von Carrel. Wenn er eine Reinkultur von Fibroblasten mit dem Filtrat des Roustumors nach den üblichen Methoden der Zellzüchtung kultivierte, so wurden die Fibroblasten nicht zu malignen Zellen. Sie rufen bei der Impfung keine neuen Tumoren hervor. Wohl aber gelingt es bei solchen Züchtungsversuchen, aus einer Kultur von großen mononucleären Leukocyten einen Stamm von Makrophagen zu gewinnen, die dem Typus der Zellen des Roussarkoms entsprechen. Auf Tiere übertragen, entwickeln diese Makrophagen einen rasch wachsenden Tumor, der reichlich metastasiert. Bei dieser Umwandlung der Monocyten in Makrophagen füllt sich der Zelleib mit Vakuolen und Körnchen, die Zellen werden weniger beweglich und ballen sich zum Teil zu dunklen Klumpen zusammen. Das sarkomatöse Agens wird also von Gewebsmakrophagen oder Monocyten aufgenommen. Diese infizierten Zellen infizieren ihrerseits neue Makrophagen und sondern dabei wachstumsfördernde Substanzen ab, welche den Fibroblasten, also den eigentlichen Geschwulstzellen und anderen Zellen der Umgebung das zur Vermehrung nötige Material liefern. Demnach ist nach Carrel die Geschwulstzelle des Roussarkoms ein kranker Monocyt, der das sarkomatöse Agens verbreitet, langsam degeneriert und schließlich stirbt. Der Makrophag schützt das sarkomatöse Agens vor der Vernichtung, ganz im Gegensatz zu der zerstörenden Tätigkeit gleicher Zellen gegen andersartige Krankheitserreger. Die Monocyten, die sich mit dem Virus beladen, wandern in den ersten Stunden der Kultivierung auch bei Sarkomen von Menschen, Mäusen, Ratten und Hühnern aus. In 8 Fällen gelang ihm durch ihre Überimpfung auf gesunde Hühner die Entwicklung eines malignen Tumors mit Lungenmetastasen schon in 6—8 Tagen. In einem Falle kam es in den Monocyten nicht zu den oben beschriebenen Veränderungen (Granula- und Vakuolenbildung, Zusammenballung usw.) und trotzdem gelang auch hier durch die Übertragung dieser Zellen auf gesunde Tiere die Tumorbildung. Zuletzt ist es sogar gelungen, durch Impfung nur mit dem Nährplasma, also ganz ohne Zellen, die Geschwulst zu produzieren. Aus den Versuchen von Carrel geht also hervor, daß es nicht die Tumorzellen des Roussarkoms sind, welche das maligne Element der Geschwulst enthalten, sondern daß es scheinbar neutrale Monocyten sind, die auch in Reinkulturen die Träger der Malignität sind.

Nach diesen Feststellungen untersuchte Carrel auch Mäusesarkome, Tumoren von Hühnern und rezidivierende Hühnerteratome, die er nach Embryonalbreimpfung durch Arsen oder andere Substanzen (Indol) hervorgerufen hatte. Bei den Kulturversuchen von Zellen aus Teertumoren des Huhnes gelang ihm ebenfalls eine Züchtung von Makrophagen, die bei der Übertragung auf gesunde Hühner bösartige Geschwülste machen. Auch die zellfreie Flüssigkeit macht Sarkome. Prüfte er alsdann die Wirksamkeit des filtrierten Extrakts von Teertumoren auf Makrophagen, so fand sich, daß sich diese Makrophagen genau so verhalten wie solche, die mit der filtrierten Substanz von Roustumoren behandelt werden. Er erhielt auch hier sehr bösartige Tumoren. Es verhält sich also ein Extrakt von Teertumoren des Huhnes in bezug auf die Umwandlung von Makrophagen in vitro zu Geschwulsterregern und in vivo in bezug auf die Fähigkeit, schnell wachsende Sarkome zu erzeugen, genau so wie die entsprechende Substanz des Roustumors. Carrel schließt aus diesen Versuchen, daß auch im Roustumor die wirksame Substanz kein invisibles Virus sein kann, da man unmöglich annehmen könne, daß auch die aus Teertumoren extrahierte Substanz ein lebendes invisibles Virus sein könne. Wie weit dieser Schluß zwingend ist, darüber wird noch zu reden sein. Nach den Experimenten von Bisceglie soll erwiesen sein, daß in den Tumorzellen ein Substrat enthalten ist, welches ständige Wachstumsreize auf die neoplastischen Zellen hervorruft. Daraus ginge also hervor, daß diese „Blastine“ von den Krebszellen selbst gebildet werden und daß die in Tumorzellen umgewandelten normalen Zellen durch ihren eigenen Stoffwechsel zu unbegrenzter Entwicklung gereizt werden.

Inzwischen sind nun die Mitteilungen von Gye und Barnard erschienen, die nach eingehender Schilderung ihrer Experimente zu folgenden Schlüssen gelangen: Der Roustumor I wird durch ein filtrierbares Virus hervorgerufen, welches gezüchtet werden konnte, sich in den Kulturen vermehrt und von Barnard im ultravioletten Lichte photographiert werden konnte. Unter experimentellen Bedingungen ist das Virus allein unwirksam. Erst mit Hilfe eines zweiten aus den Krebszellen extrahierbaren chemischen Faktors, der den Widerstand der gesunden Zellen gegen den Erreger bricht, ist dieser infektiösfähig. Dieser Faktor ist art- und gewebsspezifisch, so daß immer nur die Tierart und das Gewebe, von der der Extrakt stammt, mit dem Virus infizierbar gemacht werden kann. Allein vermag dieser spezifische Faktor ebensowenig wie der Erreger eine Geschwulst zu erzeugen. Auch in Ratten-, Mäuse- und Menschentumoren ist fast sicher ein ähnliches infektiöses Agens wie im Roussarkom enthalten. Der Krebs — im weitesten Sinne des Wortes — erscheint demnach als eine spezifische, durch ein Virus oder eine Gruppe von Erregern verursachten Krankheit.

Daß als Ätiologie des Roustumors nichts anderes als ein invisibles Virus anzusehen ist und weder Zellen noch Zelltrümmer die Übertragung von Tier zu Tier im Filtrat bedingen, ist also die Grundlage der weitgehenden Schlußfolgerungen der englischen Forscher. Gye wiederholte zuerst die alten, schon von Peyton Rous, Fujinami, Teutschländer, Pentimalli usw. unternommenen Versuche, die Hühnertumoren durch ein zellfrei gemachtes Filtrat experimentell zu erzeugen. Er mischte 1 g des durch Zerreibung mit Sand hergestellten Tumorbreis mit 100 g Ringersche Lösung, befreite dieses Gemisch

durch einfache Filtrierung von allen groben Gewebstückchen und Sand und ließ das Filtrat dann unter geringem Druck ein Chamberlandfilter von der Stärke L 2 passieren. Mit diesem Filtrat konnte er alsdann den Tumor durch Impfung auf gesunde Hühner hervorrufen. Bemerkenswert war nun die Tatsache, daß, je mehr er das Filtrat verdünnte, desto langsamer der Tumor wuchs. Impfte er mit 1 ccm reinen Filtrats, so war die Entstehung des Tumors nach 14 Tagen deutlich nachzuweisen. Mischte er aber 0,5 ccm Filtrat mit 0,5 ccm Ringerlösung, dann trat der Impftumor erst nach 3 Wochen und bei noch größerer Verdünnung (0,25 Filtrat + 0,75 Ringerlösung) sogar erst nach ungefähr 4 Wochen bei dem geimpften Tier auf. Noch größere Verdünnungen ließen überhaupt jede Tumorentstehung vermissen.

Diese Versuche waren aber für die Existenz eines Virus noch nicht beweisend. Ja die Verdünnungsversuche legten sogar die Annahme einer chemischen Substanz nahe, die als Ursache der Tumorentwicklung in Frage kam. Indessen ist es, wie Gye glaubt, gelungen, durch weitere Versuche, und namentlich durch Züchtung des Virus, den Nachweis seiner Existenz zu führen.

Daß ein lebendiges Agens im Filtrat vorhanden sein muß, ließ sich zunächst aus der Tatsache schließen, daß der Zusatz von Chloroform deutlich die Virulenz des Virus beeinträchtigt bzw. gänzlich aufhebt, so daß es nicht mehr tumorbildend wirkt. Dann aber gelang es Gye, das Virus unter anaeroben Bedingungen in einer mit 0,2 KCl versetzten Bouillon (5 ccm) bei 35–36° weiter zu züchten. Es bedurfte aber dazu eines Zusatzes von 1 ccm frischen Kaninchenserums und eines Stückes von einem etwa 2 Wochen alten Hühnerembryo. Es ließ sich nun diese 1. Subkultur, in kleinen Mengen in gleicher Weise auf denselben Nährboden übertragen, in immer neuen Subkulturen weiter impfen, so daß die tumorbildende Kraft des in der Kultur enthaltenen Virus selbst in extremster Verdünnung des Ausgangsmaterials noch nachweisbar war. Das konnte nur durch ein in der Kultur weiter zu züchtendes lebendiges Agens, also ein invisibles Virus, erklärt werden. Barnard hat dieses Virus auf Agarkulturen photographisch durch ein von ihm konstruiertes ingenieures Photographieverfahren dargestellt. Im ultravioletten Licht und mit den Wellenlängen 275  $\mu\mu$  mit Hilfe eines kombinierten Illuminators ließ sich das invisible Virus als rundliches oder kugliges Körperchen auf die photographische Platte bringen.

Es ist schon gesagt worden, daß die Entwicklung eines Impftumors durch den Erreger allein nicht gelingt. Es bedarf eines zweiten chemischen Faktors, der spezifisch ist. Gye hatte gefunden, daß die primären Kulturen von Gewebstückchen in der Serumbouillon nach einige Tagen ihre Virulenz verlieren. Impfte er damit Hühner, so blieb die Entwicklung eines Tumors aus. Ebenso wenig konnte er Tumorbildung beobachten, wenn er ein Sandfiltrat mit Chloroform versetzte. Mischte er aber beide getrennt unwirksame Flüssigkeiten, so zeigten die damit geimpften Hühner Sarkomentwicklung. Zentrifugierte er ferner die infektiöse Kulturflüssigkeit 2 Stunden lang mit einer Zentrifuge von 9000 Umdrehungen in der Minute, so erhielt er 2 verschiedene Flüssigkeiten. Die untere enthielt das Virus, die obere dagegen enthielt nur den akzessorischen chemischen Faktor. Jede Flüssigkeit allein eingespritzt hatte negativen Erfolg. Beide zusammen dagegen riefen Tumorbildung hervor.

Die wirksame chemische Substanz findet sich aber nur beim Huhn und stets nur bei der Neubildung des typischen Roussarkoms; sie ist also spezifisch.

Nunmehr ging Gye dazu über, das gleiche Untersuchungsverfahren auch bei Tumoren von Mäusen und Ratten anzuwenden. Mit zellfrei gemachten Filtrat konnte er zunächst keine Tumoren erzeugen. Bei einem Mäusesarkom aber gelangte er zu positiven Ergebnissen. Er stellte sich aus diesem Tumor in Serumbouillon in der schon beschriebenen Weise eine Kultur unter streng anaeroben Bedingungen her. Nach 24 Stunden wurde die Flüssigkeit abgesaugt und zentrifugiert. Die Injektion der oberen Flüssigkeitsschicht erzeugte bei Mäusen wiederum ein Sarkom. Auch wenn er diese Kulturflüssigkeit nochmals durch Chamberlandfilter schickte, gelang die Erzeugung des Sarkoms bei Mäusen.

Gye glaubt, daß die negative Impfung mit dem zellfrei gemachten Filtrat von Ratten- und Mäusetumoren dadurch erklärt sei, daß in diesen Tumoren der chemische spezifische Faktor nur in sehr geringen Mengen enthalten und daß er so außerordentlich labil sei, daß er schon bei der Zerkleinerung des Tumors und der Verreibung mit Sand zugrunde gehe. Um aber auch in diesen Säugetiertumoren den Nachweis eines lebendigen Virus zu erbringen, ging Gye zu einer anderen indirekten Versuchsanordnung über. Er stellte sich mit dem schon geschilderten Kulturverfahren eine Kultur des Virus aus diesen Ratten- und Mäusetumoren her. Mit dieser Kulturflüssigkeit mischte er den chemischen Faktor, welchen er aus dem Rousschen Hühnersarkom nach Abtötung des Virus — durch Chloroformzusatz zu dem Sandfiltrat — gewonnen hatte. Diese Mischung injizierte er nun Hühnern und beobachtete bei ihnen — und das ist außerordentlich merkwürdig — nicht etwa Tumorbildung vom Typus des Mäuse- oder Rattentumors, sondern vom Bau und Verhalten des Hühnersarkoms. Auch in einem Falle von Brustkrebs des Menschen züchtete er das Virus aus dem Tumor, mischte es mit dem chemischen Faktor des Hühnersarkoms und beobachtete bei Hühnern nach der Impfung mit dieser Mischung die Entwicklung des Rousschen Hühnertumors. In zwei anderen Fällen von Menschentumoren mißlang das Experiment.

Aus diesen Versuchen schließt Gye, daß für alle Tumoren das Virus überall dasselbe sei, es ist weder art- noch gewebsspezifisch. Der Bau und die Entwicklung der Geschwülste hängt lediglich von dem spezifischen chemischen Faktor ab, der in jedem Tier, ja in jedem Gewebe des Tieres vorhanden ist, der also ausschlaggebend ist für die Art und die mikroskopische Beschaffenheit des in den einzelnen Geweben in Gemeinschaft mit dem überall vorhandenen Virus erzeugten Tumors. Den Bau des Tumors bestimmt also der chemische Faktor, daher das auffällige Ergebnis, daß die Mischung von Viruskultur aus Säugetiertumoren mit dem chemischen Faktor der Hühnergeschwulst bei Hühnern Tumoren vom Typus der Hühnergeschwulst hervorruft.

Mit diesen Arbeiten von Gye und Barnard wäre, wenn sie sich bestätigen, in der Tat eine neue Epoche der experimentellen Geschwulstforschung eröffnet. Indessen ist zu sagen, daß eine Reihe von Angaben der englischen Autoren mancherlei Fragen ungeklärt lassen.

Eins scheint mir mit großer Wahrscheinlichkeit durch Gye und Barnard erwiesen, daß nämlich in der Tat der Roussche Hühnertumor durch ein lebendes filtrierbares Virus hervorgerufen wird, was nach Lage der Dinge auch bisher

schon anzunehmen war. Carrel hat, wie schon erwähnt, aus experimentell erzeugten Tumoren von Hühnern ein zellfreies Filtrat hergestellt und damit, ebenso wie durch ein Filtrat des Roustumors, große mononucleäre Zellen, die er gezüchtet hatte, in Tumorzellen umgewandelt. Wenn also ein sicher nur durch chemische Mittel (Teer, Arsen, Indol) hervorgerufener Tumor ein dem Rous-sarkom völlig gleich wirksames Filtrat ergibt, so schließt Carrel daraus, daß das wirksame Prinzip beider Tumoren dasselbe sein müsse. Da nun für das Teer-sarkom wie für alle chemisch erzeugten Tumoren ein lebendes Virus als Ursache nicht in Frage komme, so folgert Carrel weiter, könne auch im Roussarkom die wirksame Substanz kein lebender Erreger sein. Es sei bei beiden Tumorarten vielmehr die Ursache der Tumorbildung eine Substanz, ein Prinzip, das sich allerdings schrankenlos vermehren kann. Dieser Schluß ist aber, und darin stimme ich mit F. Blumenthal überein, durchaus nicht zwingend. Ebensogut kann gefolgert werden, daß in allen Tumoren, also auch in den Teertumoren, ein lebendes Virus enthalten sein kann, das die blastomatöse Umwandlung der durch die Teerung nur in einen präcancerösen Reizzustand versetzten Zellen letzten Endes erst eigentlich bewirkt. Wir haben ja gesehen, daß die Teerung nur bis zu einem gewissen Entwicklungsstadium der Hautveränderungen nötig ist. Nachher bedarf es zur weiteren Entwicklung bis zum Tumor der Teerung nicht mehr. Die krebsige Umwandlung der Zellen erfolgt dann ohne Mitwirkung des Teers. Es könnte also daraus der Schluß gezogen werden, daß in die durch Teer oder durch irgendwelche anderen chemischen oder physikalischen Schädigungen erzeugten Zellproliferationen ein lebendes Virus gelangt und so die Krebsentwicklung erst eigentlich bedingt. Der Teer wäre dann also nichts anderes als die Ursache eines präcancerösen Stadiums, also nur der „Faktor“, welcher die Krebsdisposition schafft. Auch Teutschländer hat zuerst angenommen, daß durch die Arbeiten von Gye und Barnard die ätiologische Rolle eines invisiblen Virus für den Roustumor wohl erwiesen ist. Neuerdings aber ist er unter dem Eindruck der Carrel'schen letzten Arbeiten wieder anderer Ansicht geworden und lehnt jetzt die Annahme des lebenden Virus wieder ab, obwohl Carrel selbst die Frage des invisiblen lebenden Virus durchaus offen läßt und die Möglichkeit des Vorhandenseins dieses Virus nicht bestreitet.

Nach Gye wäre dieses Virus ubiquitär und Ursache aller bösartigen Geschwülste bei allen Tieren und auch beim Menschen. Wahrscheinlich gemacht hat er aber dieses Vorhandensein eines ultravisiblen Virus bisher außer im Roustumor nur noch in einem einzigen Mäusesarkom, das er durch ein zellfrei gemachtes Filtrat weiter impfen konnte. Vollends für die menschlichen Tumoren ist von ihm ein Beweis für die ätiologische Bedeutung eines invisiblen Virus bisher überhaupt noch nicht erbracht. Es ist Gye bisher nicht gelungen, aus Menschen- oder Ratten- und Mäusetumoren in derselben Weise wie beim Roustumor das invisible Virus zu isolieren und damit bei Tieren maligne Geschwülste von gleichem oder ähnlichem Bau wie der Ausgangstumor künstlich hervorzurufen. Der indirekte Beweis, den er führt, indem er mit dem Virus aus Menschen- oder Mäusekrebs bei Hühnern Tumoren vom Bau des Rousschen Hühnergeschwulst erzeugt, nachdem er das Virus mit dem spezifischen Faktor der Hühnergeschwulst gemischt hat, ist keineswegs schlüssig. Es ist durchaus nicht ausgeschlossen, daß die dabei verwendete Flüssigkeit, welche nur den spezifischen Faktor der

Hühnergeschwulst enthalten sollte, nicht ganz frei von Virus des Roustumors war, daß also Versuchsfehler vorliegen, zumal nach Rhoda Erdmann der Chloroformzusatz nicht genügt, die Übertragbarkeit des Filtrerrückstandes aufzuheben. Bevor Gye nicht andere Beweise für seine Behauptung erbringt, kann also die Existenz eines ubiquitären lebenden Virus als Ätiologie aller malignen Neubildungen nicht als erwiesen angesehen werden. Bisher kann nach den Versuchen Gyes demnach nur für das Roussche Hühnersarkom und für ein Mäusesarkom, und wenn sich Rhoda Erdmanns Versuche bestätigen sollten, auch für das Flexner-Joblingsche Rattencarcinom ein invisibles Virus als Ursache gelten; vielleicht trifft diese Annahme auch für das Stickersche Hundesarkom zu, dessen infektiöse Ätiologie ja längst behauptet und wahrscheinlich gemacht worden ist. Ob F. Blumenthals Ansicht richtig ist, daß die durch Impfung zellfreier Flüssigkeit (Lymphe, Exsudat) vom Menschen bei Ratten entstandenen Tumoren beweisen, daß auch beim Menschen maligne Tumoren durch ein solches filtrierbares Ens hervorgerufen sein können, soll nicht ausführlich erörtert werden. Blumenthal lehnt es aber ausdrücklich ab, daß alle menschlichen Geschwülste durch ein solches Virus entstehen sollten und will diese Entstehung durchaus als Einzelercheinung werten. Auch er hebt nachdrücklich hervor, daß die Allgemeingültigkeit der Gyeschen Feststellungen keineswegs erwiesen sei und daß vorläufig bei Menschen und Tieren nur einzelne Tumoren eine dem Hühnersarkom gleiche Ätiologie haben können.

Auch der „spezifische Faktor“ bedarf weiterer Experimente. Schon bei dem von Gye bearbeiteten Mäusesarkom fällt, wie Teutschländer hervorhebt, ein Widerspruch in den Mitteilungen Gyes über die Rolle des spezifischen Faktors auf. Wie wir gesehen haben, gelingt die Übertragung des Roustumors durch ein zellfreies Filtrat nur dann, wenn Virus und spezifischer Faktor gemeinsam in ihm vorhanden sind. Die Seltenheit des Gelingens der Impfung durch ein zellfrei gemachtes Filtrat von Menschen- oder Tiertumoren erklärt Gye damit, daß der zur Tumorbildung notwendige, sehr labile chemische Faktor bei der Verarbeitung des Tumors leicht zerstört wird. Aber bei dem einzigen Mäusesarkom, mit dem Gye positive Impfresultate durch das zellfreie Filtrat erzielt hat, gelingt die Übertragung durch die Flüssigkeit allein ganz leicht, ohne daß Gye auch hier dieselben Versuche angestellt hat, durch die er beim Roustumor die Notwendigkeit des spezifischen Faktors für das Gelingen der Impfung begründet. Es erscheint im übrigen sehr auffällig, daß der chemische Faktor nach Gye gerade bei allen Menschen- und Tiertumoren so außerordentlich labil ist, so daß er schon durch die mechanische Zerkleinerung und das Filtrieren zerstört wird, während beim Roustumor die von ihm beschriebenen, sehr eingreifenden Prozeduren zwar das Virus zerstören, den so überaus labilen chemischen Faktor aber ganz ungeschädigt lassen. Wenn nun vollends Gye sagt, daß die Rolle des spezifischen Faktors beim Teerkrebs durch den Teer ersetzt werden kann, so tritt er damit zu seinen eigenen Anschauungen über die Natur des chemischen spezifischen Faktors in einen schwer zu überbrückenden Gegensatz. Dieser chemische Faktor soll ja so spezifisch sein, daß die histologische Struktur der durch das Virus hervorgerufenen Neubildung lediglich von ihm abhängt, er soll in den einzelnen Geweben also vollkommen voneinander verschiedene Tumoren hervorgerufen. Durch Teer werden aber auch sehr verschiedenartige maligne Tumoren

erzeugt, sowohl Carcinome als auch Sarkome und Melanome. Und neben dem Teer gibt es ja noch sehr viele andere chemische und physikalische Ursachen der malignen Neubildungen. Alle diese untereinander vollkommen verschiedenen chemischen und physikalischen krebserzeugenden Momente übernehmen dann also auch die Aufgabe des spezifischen Faktors in ihrer disponierenden Wirkung für die Geschwulstentstehung. Schon ihre Verschiedenheit schließt daher die „Spezifität“ dieses Faktors aus. Es sei überdies hervorgehoben, daß in den Versuchen von Carrel die Existenz eines spezifischen Faktors gar nicht erwähnt ist.

Von wesentlicher Bedeutung ist nun die Frage, welche Beziehungen alle die verschiedenen krebserzeugenden Parasiten untereinander und zu dem „Virus“ von Gye-Barnard haben bzw. haben können.

Man wird zugeben müssen, daß die Differenzen zwischen den verschiedenen, als krebserzeugend beschriebenen Parasiten untereinander sehr erhebliche sind. Die makroskopischen Nematoden und Cysticerken sind wohl ohne weiteres eine Klasse für sich und haben mit allen anderen mikroskopischen Krebserregern zunächst gar keine Beziehungen. Wir haben gesehen, daß Syphilis und Tuberkulose die Grundlagen von malignen Neubildungen bilden und daß auch andere wohlcharakterisierte Mikroorganismen Ursache solcher bösartiger Gewächse werden können (Gonorrhöe, Actinomykose, säurefeste Enteritisbacillen von Jensen usw.). F. Blumenthal hält seine Bakterien und die von Rãth-Binz für identisch. Aber die von Blumenthal und seinen Mitarbeitern gefundenen Parasiten sind untereinander, wie Reichart zeigt, ebenfalls verschieden und auch Rãth sieht in seinen Bakterien keine einheitlichen Mikroorganismen. F. Blumenthal wie Rãth sprechen von einer neoplastischen Gruppe von Bakterien, die aber nur aus eingeschmolzenen verflüssigten Tumoren zu züchten sind.

Im Gegensatz dazu lassen sich die Erreger von Glover, Young, Nuzum usw. aus geschlossenen festen Tumoren direkt züchten. Sie sind also doch nicht dasselbe wie die Bakterien von Blumenthal und Rãth. Vollends die Protozoen von v. Calcar sind etwas ganz anderes. Eine gewisse Ordnung käme in dieses Wirrwarr, wenn wir annehmen könnten, alle diese verschiedenen Bakterien und Mikroorganismen stellen Mutationen eines und desselben Erregers vor. Es müßte also Mikroorganismen von einer erstaunlichen Variabilität geben und ich muß es den Bakteriologen überlassen, sich zu dieser Frage entscheidend zu äußern. Friedberger bekennt sich neuerdings zu solchen Anschauungen. Sowohl Glover, Scott, Young, Nuzum, ebenso wie v. Calcar meinen ja, daß die von ihnen entdeckten Parasiten auch ultraviolette Formen annehmen können. Dann wäre die Beziehung zum ultravioletten Virus von Gye und Barnard gegeben, es müßte dann dieses Virus identisch sein mit den Bakterien von Glover usw. und den Protozoen v. Calcars. Auch hier müssen die Bakteriologen entscheiden, ob das möglich ist, und es muß vor allem der exakte Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme geführt werden. Aus dieser Verwirrung könnte uns nur die schon von Borrel und Fibiger und auch von mir immer geäußerte Vermutung herausführen, daß alle die verschiedenen Parasiten nur die Vorbereitung schaffen für die Tätigkeit eines ubiquitären Virus, also nur Schrittmacher für die Entstehung, nicht Ursachen der malignen Geschwülste selbst sind. Dazu aber ist es nötig, daß erst die Existenz des lebenden einheit-



lichen ubiquitären Krebsvirus unzweideutig nachgewiesen ist. Aus den Arbeiten von Gye und Barnard geht das durchaus nicht hervor.

F. Blumenthal und Teutschländer und Carrel halten es noch nicht einmal für erwiesen, daß das Virus des Rousschen Sarkoms ein lebendiges Wesen ist, und Carrel spricht nur von einer krebserregenden Substanz, einem „Principle“. Bloch lehnt überhaupt die Möglichkeit eines spezifischen Erregers auf Grund seiner experimentellen Erfahrungen beim Röntgenkrebs ab. R. Kraus hat, ebenso wie ich das immer getan habe, die Anschauung geäußert, daß alle die verschiedenen Krebserreger nicht spezifisch sind. Er hat ihre krebserzeugende Eigenschaft als unspezifischen exogenen Faktor hingestellt, mit dem sich ganz ebenso wie mit chemischen und physikalischen Schädigungen maligne Tumoren im Experiment erzeugen lassen. Diese Auffassung glaubt F. Blumenthal sich nicht zu eigen machen zu sollen für diejenigen Parasiten, welche, wie die von ihm und Rãth beschriebenen, aus menschlichen Tumoren gezüchtet worden sind, und mit denen sich Tumoren bei Tieren experimentell erzeugen lassen. Es gilt festzustellen, welche Rolle diese Parasiten in der Pathologie der menschlichen Geschwülste spielen und das wird wohl das Entscheidende sein. Als nicht wesentlich erscheint mir dabei der histologische Charakter derjenigen primären Geschwulst, welche wir mit den aus dem menschlichen Tumor gewonnenen Parasiten erzeugen. F. Blumenthal sagt, daß die von ihm primär mit seinen cancerogenen Bakterien hervorgerufenen Tumoren bei Mäusen und Ratten oft nur den Typus der Granulationsgeschwulst haben und daß sie erst im Laufe der Transplantation von Tier zu Tier den Charakter des Carcinoms oder Sarkoms annehmen. Ich verweise auf die gleichlautenden Erfahrungen, die ich und ebenso Keysser bei der Impfung von Tieren mit menschlichem Tumormaterial gemacht haben und die auch ähnlich in den Kieselgurversuchen von Stieve wieder erscheinen. Am Schlusse meiner Arbeit in der Zeitschr. für Krebsforschung Bd. VI habe ich ausgeführt, daß, selbst wenn ein im menschlichen Tumor enthaltener Parasit bei der Impfung auf Tiere ganz anders geartete Geschwülste, ja auch nur Granulationstumoren hervorruft, damit noch nichts über die ätiologische Bedeutungslosigkeit dieser Parasiten für die Tumoren des Menschen ausgesagt ist.

„Der Umstand, daß der Parasit, um den es sich (in meinem Falle) handelt, im Hundeorganismus Geschwülste hervorbringt, die ganz anders geartet sind, als das Carcinom, mit dem er überimpft ist, braucht ihn nicht notwendig als einen rein zufälligen Begleiter des menschlichen Carcinoms zu charakterisieren, der mit diesem Carcinom nichts Ursächliches zu tun hätte. Es gibt in der Pathologie genug Beispiele, wo ein Infektionserreger, der im menschlichen Organismus eine ganz bestimmte typische anatomische Veränderung macht, im Tierkörper ganz und gar anders wirkt: Die Erreger der Diphtherie, des Typhus und der Pneumonie und auch der Tuberkulose z. B. machen im tierischen Körper niemals die gleichen anatomischen Veränderungen, wie wir sie beim Menschen beobachten.“ Ich sehe, daß F. Blumenthal den gleichen Standpunkt vertritt und verweise auch auf meine früheren Ausführungen. Die weitere Arbeit wird über die ätiologische Bedeutung aller solcher aus menschlichen Tumoren isolierten Parasiten die notwendige Aufklärung bringen. Es ist möglich, daß sie alle bei der Entstehung der menschlichen Geschwülste eine ursächliche Rolle spielen und daß ihre Ver-

schiedenartigkeit insofern nebensächlich ist, als sie selbst nur indirekt geschwulst-erzeugend wirken, die eigentliche Krebsbildung erst durch ein ubiquitäres invisibles Virus hervorgerufen wird. Es ist auch denkbar, daß alle diese verschiedenen Parasiten ein Stoffwechselprodukt absondern (z. B. ein dem d'Hérelleschen Lysin ähnliches Produkt), welches krebserzeugend wirkt. Es können aber auch alle beschriebenen Parasiten gleichgültige Schmarotzer der menschlichen Geschwulst sein, die für den Krebs des Menschen ätiologisch gar nichts bedeuten, und sie können trotzdem die Eigenschaft besitzen, auf Tiere verimpft, hier tumorartige Gebilde von verschiedener Histologie hervorzurufen, die im Laufe der Transplantation im tierischen Organismus zu malignen Geschwülsten, Carcinomen oder Sarkomen werden. Trifft das zu, dann wäre in der Tat in allen beim Tier cancerogen wirkenden Parasiten nichts wesentlich anderes zu sehen als ein krebs-erzeugender Reiz nach Analogie chemischer oder physikalischer Art, wie wir sie ausführlich geschildert haben. F. Blumenthal sagt mit Recht, daß wir vor ganz neuen Problemen stehen, „wir wollen den Anfang annehmen, und das Ende von der Zukunft erhoffen.“

### **C. Die endogenen Faktoren der Geschwulstbildung. (Konstitution, Disposition, angeborene und erworbene Immunität.)**

Unsere bisherigen Auseinandersetzungen beschäftigten sich mit der Schilderung aller von außen einwirkenden Faktoren, welche nach unseren klinischen oder experimentellen Erfahrungen zur Bildung maligner Tumoren Veranlassung geben können. Ganz gleich, welcher Art sie sind, ob physikalische, chemische oder parasitäre Schädigungen, immer handelt es sich um Reizvorgänge, welche eine Umwandlung normaler Körperzellen zu malignen Zellen zur Folge haben. Aber alle solche Schädlichkeiten treffen alle lebenden Individuen in gleicher Weise. Menschen und Tiere sind ihnen dauernd ausgesetzt. Wäre also der Krebs die Folge lediglich eines örtlichen Prozesses, hervorge-rufen durch lokale Schädigungen dieser oder jener Zellenkomplexe durch einfache Reize, so müßten alle lebenden Organismen in gleicher Weise durchweg an Krebs erkranken. Daß dem nicht so ist, beweist zur Genüge, daß zum Zustandekommen einer malignen Geschwulst noch andere Faktoren nötig sind, die endogen im Organismus selbst gelegen sind. Es ist das, was wir als Konstitution, als Disposition oder Immunität bezeichnen. Beim Krebs ist es also nicht anders wie bei den Infektionskrankheiten, bei denen ja auch die Wirksamkeit des exogenen Faktors, des Erregers, allein nicht genügt, die Krankheit hervorzurufen, wenn er nicht die geeigneten Lebensbedingungen und Wirkungsmöglichkeiten im Organismus selbst vorfindet, also von endogenen Faktoren unterstützt wird.

Daß in der Tat konstitutionelle Momente für die Entwicklung einer malignen Geschwulst eine Rolle spielen, haben wir schon aus dem Verhalten der Versuchstiere gegenüber den Transplantationstumoren schließen können. Wir sahen, daß es nicht genügt, das Tier mit malignen Zellen zu impfen, um eine Tumorbildung hervorzurufen. Ein Teil der Tiere erweist sich sofort als refraktär. Die verimpften Tumorzellen gehen zugrunde oder sie wachsen eine kurze Zeit, um dann schließlich sich doch zurückzubilden. Gegen alle diese Versuche

ließ sich nun mit Recht einwenden, daß hier durch das verimpfte Tumormaterial selbst eine aktive Immunisierung des Körpers künstlich herbeigeführt sein könnte. Der größte Teil des Impfmaterials geht ja immer zugrunde. Der neue Tumor aber entwickelt sich nur aus wenigen Zellen, welche dann also durch die Aktivierung des Körpers infolge einer Wirkung der zugrundegehenden malignen Zellen in ihrer Entwicklung gehemmt oder ganz vernichtet werden. Aber wenn man selbst von dieser sehr einleuchtenden und immerhin möglichen Erklärung absah, so mußte man sich doch sagen, daß alle solche künstlichen Tumoringpfungen lediglich die Vorgänge des Wachstums und der Entwicklung fertiggebildeter Geschwulstzellen in einem gesunden Körper, nicht aber die der primären Geschwulstbildung uns kennen lehren. Nachdem wir nun aber gelernt haben, maligne Geschwülste auf mannigfachste Weise künstlich im Tierexperiment hervorzurufen, sind wir natürlich auch in der Lage, die natürlichen Entstehungsbedingungen der Krebsbildung zu studieren.

Hier zeigt sich nun die gleiche Tatsache, die wir bereits aus den Arbeiten mit Transplantationsgeschwülsten kennen. Nur ein Teil der Tiere, die den gleichen cancerogenen äußeren Faktoren ausgesetzt werden, wird krebskrank. So tritt nach Fibiger das Spiroptercarcinom nur bei 50–60% der infizierten bunten Ratten auf, obwohl alle Tiere in gleicher Weise infiziert und denselben Lebens- und Ernährungsbedingungen unterworfen werden. Nicht anders verhält es sich mit dem Teerkrebs. Die Zahl der durch Teerpinselungen hervorgerufenen malignen Tumoren ist außerordentlich großen Schwankungen unterworfen. Mertens hat nur sehr vereinzelte Erfolge, während Bloch und Dreyfuß bei Mäusen sowie Itchikawa bei Kaninchen über 100% Ausbeute berichten. Mir selbst ist die Erzeugung eines Teerkrebses bei Mäusen trotz vieler darauf verwendeter Mühe überhaupt nicht gelungen. Selbst bei den Tieren, die schließlich eine Tumorbildung zeigen, ist der Zeitpunkt des Auftretens der Geschwulst trotz gleicher äußerlicher Bedingungen der Experimente ein sehr erheblich verschiedener. Er schwankt zwischen 14 Tagen bis wenigen Monaten und mehreren Jahren.

Demnach gibt es, wie Fibiger betont, bei gleicher äußerer Schädlichkeit eine individuelle Prädisposition für bzw. eine Unempfindlichkeit gegen die Geschwulstbildung innerhalb derselben Tierart, die nach seiner Meinung weder von Verschiedenheiten der Lebensweise noch von der Ernährung, noch von Geschlechts- und Altersunterschieden abhängt.

Stahr hat darauf hingewiesen, daß wir zwei genetisch verschiedene Formen der Krebsentstehung annehmen müssen. Einmal entsteht der Tumor durch eine abnorme gesteigerte Reizwirkung, wie wir sie z. B. beim künstlichen Teercarcinom hervorrufen. Hier ist die lokale Reizwirkung so stark, daß auch bei weniger disponierten Tieren und an Körperstellen, die spontan nur selten an Krebs erkranken, eine Geschwulstbildung hervorgerufen wird. Bei der zweiten Form aber ist eine individuelle Disposition zur Krebsbildung so stark ausgesprochen, daß schon geringe, noch als physiologisch anzusehende Reize genügen, um eine Erkrankung hervorzurufen. Hier weist Stahr besonders auf das Xeroderma pigmentosum hin, bei dem schon die Wirkung des gewöhnlichen Sonnenlichts den Effekt hervorbringt, den wir bei anderen Menschen durch intensive Röntgenbestrahlung erreichen.

H. Elsner ist der Ansicht, daß Krebsgeschwülste, die auf der Grundlage summierter, leicht nachweisbarer Reizwirkungen entstehen, in der Klinik nicht häufig sind. Für die große Masse aller Carcinome, besonders für die Tumoren der inneren Organe, kommt nach Elsner zweifellos der konstitutionelle endogene Faktor als der eigentliche determinierende in Betracht. Fast niemals finden wir in der Anamnese bei Carcinom der inneren Organe Anhaltspunkte für eine gesteigerte Reizwirkung; die individuelle Krebsdisposition ist bei ihnen so ausgesprochen, daß ein noch im Rahmen des Physiologischen liegender Reiz genügt, die Krebswerdung der Epithelzelle auszulösen. Dagegen läßt sich nun allerdings sagen, daß wir ja alle die verschiedenen sich summierenden Reize, die zur Krebsbildung führen können, noch gar nicht kennen. Was wissen wir z. B. von parasitären Schmarotzern des Magen-Darmkanals oder von Parasiten nach Art der von F. Blumenthal gefundenen und ihrer ätiologischen Bedeutung für das Carcinom? Es ist nach meiner Meinung eher umgekehrt, daß wahrscheinlich die Form der individuell höchstentwickelten angeborenen Disposition so selten ist wie die des Xeroderma pigmentosum der äußeren Haut, daß aber die Summierung irgendwelcher bekannter oder unbekannter cancerogener Reizvorgänge die Krankheit in den allermeisten Fällen hervorruft. Bei den Geschwülsten der inneren Organe wird ihr Nachweis allerdings immer sehr schwer sein. Aber sie deswegen zu leugnen, erscheint mir nicht angängig. Allerdings ist es klar, daß der endogene Faktor der Geschwulstbildung, also die Disposition oder die angeborene Immunität, eine wesentliche Rolle in jedem Falle der Erkrankung bildet.

Während wir aber die äußeren Reizvorgänge in ihrer krankmachenden Wirkungsweise im Tierexperiment studieren können, wissen wir über das Wesen des endogenen Faktors und seiner Rolle für die Geschwulstbildung vorläufig noch sehr wenig Sicheres.

Eine vielfach verbreitete Annahme ist, daß die Disposition für den Krebs eine vererbare Eigenschaft der Gewebe ist.

#### a) Die Frage der Erbllichkeit des Krebses.

In der Tat ist die Frage der Vererbung in der Pathologie der malignen Geschwülste niemals zur Ruhe gekommen. Aber ihre Bedeutung ist keineswegs einheitlich beurteilt worden. Von manchen Klinikern und Pathologen wird sie sehr hoch eingeschätzt, von anderen gänzlich bestritten. Ihr Nachweis ist freilich außerordentlich schwierig zu erbringen, da statistische Angaben über Häufung von Krebs in manchen Familien mit Vorsicht zu verwerthen sind, obwohl nicht bezweifelt werden kann, daß es Familien gibt, die besonders zahlreiche Krebserkrankungen aufweisen. Aber was ist hier Zufall, was Gesetz? v. Hanse mann hat das bekannte Beispiel der Erbsen angezogen, die über einer mit vielen quadratischen Fächern versehenen Platte in die Höhe geworfen werden. Beim Herunterfallen werden sie in sehr verschiedener Zahl in die verschiedenen Fächer fallen. Eine so häufige Erkrankung wie der Krebs wird auch wohl einmal hier und da einzelne Familien in besonders großer Zahl treffen, das braucht durchaus noch keine Erbllichkeit zu bedeuten.

Um diese Frage zu entscheiden, sind sehr ausgedehnte Experimente und besonders Züchtigungsversuche bei Tieren angestellt worden.

Nach Morpurgo und Donati ist die Impfausbeute bei Abkömmlingen von Geschwulstträgern nicht größer als bei denen von gesunden Müttern gleicher Rasse. Die Geschwulstempfänglichkeit wird also durch die Abstammung von Tumorträgern oder von Müttern nichtempfänglicher Tiere nicht wesentlich beeinflusst. Dagegen behaupten Bashford und Murray, daß unter den Nachkommen tumorkranker Mäuse außerordentlich häufig Spontanumoren auftreten und Cuénot und Mercier vertreten die gleiche Anschauung auf Grund ihrer experimentellen Erfahrungen. Nach Levin und Sittenfield zeigen die Nachkommen negativ geimpfter Ratten nach Impfung mit Sarkom in 25 % Angehen des Tumors gegen 86% der Kontrolltiere. Das sehen sie als Beweis für die Bedeutung der Heredität an.

Für die Vererbung der Empfänglichkeit für Krebs tritt insbesondere L. Loeb auf Grund von Züchtungsversuchen ein. Zusammen mit Moyer-S. Fleisher hat er nachweisen können, daß nach Bastardierungen einer gegen einen Tumor empfänglichen Mäuseart mit einer anderen nicht empfänglichen Art in der 1. Generation der Kreuzung sich die gleiche Empfänglichkeit zeigte wie bei dem zur Bastardierung benutzten empfänglichen Mäusestamm. In der 2. und 3. Generation verminderte sich dann die Empfänglichkeit wieder, um in der 2. und 3. Generation wieder anzusteigen. Kreuzten sie die Bastardrassen wieder mit den beiden Elternrassen, so wurden neue komplizierte Bastarde gebildet, deren Empfänglichkeit andere Grade zeigte. Sie stand etwa in der Mitte zwischen beiden Elternrassen. Nach Leo Loeb und Lathorp zeigen die verschiedenen Mäusestämme nicht nur ein verschiedenes Verhalten bezüglich der Empfänglichkeit für den Tumor, sondern auch für das Alter, in dem der Tumor sich bildet. Manche Stämme zeigen mit zunehmendem Alter eine wachsende Carcinomempfänglichkeit, andere wieder ein Absinken der Erkrankungsziffer nach Erreichen einer gewissen Altersstufe. Bei Kreuzungen von tumorempfänglichen und nicht empfänglichen Stämmen vererben männliche Tiere, die selbst nicht empfänglich sind, die Empfänglichkeit auf ihre weiblichen Nachkommen, die also für den Tumor empfänglich werden, wenn selbst ihre Mütter keine Tumorempfänglichkeit zeigten. L. Loeb meint, daß bei Eltern mit nahe verwandter Art der Krebserkrankung die Tumoren der Nachkommen denen der Eltern gleichen. Sind die Tumoren der Eltern sehr verschiedener Art, so dominiert bei den Nachkommen abwechselnd die eine oder die andere Tumorart der Eltern, determinierend ist die Art der mütterlichen Geschwulst. Obwohl aber das Alter, in dem der Tumor auftritt, ebenso vererbt wird wie die Tumorfrequenz, sind beide Faktoren doch verschieden, da es Mäusestämme gibt, bei denen der Tumor nicht in der Häufigkeit auftritt wie es dem spezifischen Alter entsprechen würde. Im allgemeinen also läßt sich sagen, daß bei Inzucht erblich für Krebs disponierter Tiere nicht nur der Prozentsatz der Erkrankungen ansteigt, sondern auch das Krebsalter erheblich früher erreicht wird. Loeb und Lathorp geben an, daß sich die Tumorempfänglichkeit nach Mendelschen Regeln vererbt. Dasselbe behaupten Roffo und Lynch. Dagegen meint Tyzzer, daß er bei Kreuzungen tumorempfänglicher und tumorresistenter Tiere eine Vererbung nach den Mendelschen Regeln nicht beobachten konnte.

Am ausgedehntesten und am größten Material angestellt sind die Untersuchungen von Maud Slye über das Erblichkeitsproblem des Krebses. Ihre

Experimente erstrecken sich auf ca. 40 000 Mäuse, von denen ca. 500 an Spontan-tumoren erkrankten mit 19% Metastasen. Bei der Weiterzüchtung von Tumorfamilien ergab sich die Tendenz, in die Organe zu metastasieren, in denen der ursprüngliche Tumor seinen Sitz hatte. In den Organen, die als Sitz eines primären Tumors durch Vererbung ausgeschaltet sind, wächst ein Neoplasma der Umgebung nicht. Individuen mit Metastasen in Organen vererben andererseits die Neigung zum Auftreten von Primärtumoren in diesen Organen. So fand Slye bei den Nachkommen von Mäusen mit Lebertumoren noch in 3 Generationen ebenfalls Lebertumoren. Bei Studien an 3 Familien mit Spontankrebs konnten durch Inzucht Serien mit 100% Spontantumoren und solche, die ganz frei von Tumorbildung waren, gezüchtet werden. Kreuzungen dieser beiden Serien ergaben dann wieder Serien ohne Tumor und solche mit regelmäßiger Tumorbildung und der Fähigkeit, die Erkrankung bei jeder Kreuzung weiter zu vererben. Durch Bastardierung bestimmter Stämme läßt sich also Krebs nicht nur hervorrufen, sondern auch völlig eliminieren. Die Krebs- wie die Nichtkrebstendenz ist nach den Mendelschen Regeln vererbbar. Nach Wells ist die Widerstandskraft dominant, die Empfänglichkeit rezessiv. Beim Menschen erscheint nach Wells die Empfänglichkeit ebenfalls rezessiv vererbbar. Warthlin gibt an, daß beim Menschen bei Carcinom beider Eltern die Vererbung der Disposition am ausgesprochensten ist. Nach Studien von Stilling an Kaninchentumoren, von Wood an Sarkomratten (Crassicolatatiere von Bullock-Curtis) zeigen sich bestimmte Reihen hoch empfänglicher und solche weniger empfänglicher Tiere. Durch Kreuzung empfänglicher Tiere läßt sich nach Wells die Empfänglichkeit des Nachwuchses steigern und sogar auf bestimmte Organe (Lungen) isolieren. Nach Slye und Wells ist Inzucht selbst ohne Einfluß. Die wirkliche Inzucht ist sogar oft eine Eliminierung des Krebses. Nur wenn durch eine Kreuzung der Faktor der Krebsbelastung erhöht wird, entsteht eine Vermehrung der Tumorfrequenz. Diese ist allein abhängig von der Krebsbelastung der Vorfahren, gleichgültig ob die Fortpflanzung durch Kreuzung mit anderen Rassen oder durch Inzucht vor sich geht. Bei den zur Tumorbildung hereditär belasteten Individuen wirkt ein chronischer entzündlicher Reiz auch leichteren Grades schon tumorbildend. Das Wesen der Vererbung des Krebses ist also die Spezifität des Gewebes bestimmter Organe auf einen entzündlichen Reiz mit Tumorbildung zu reagieren. Diese bestimmt den Ort des Auftretens primärer und sekundärer Neoplasmen, auch die von leukämischen und pseudoleukämischen Tumoren. Ebenso wie der ererbte entsteht auch der experimentelle Krebs nach Maud Slye nur dort, wo eine allgemeine und spezifische Gewebsdisposition besteht. Individuen, die z. B. erbliche Disposition für Plattenepithelkrebs haben, werden bei Teerpinselungen auch leichter Krebs bekommen als solche, denen diese Disposition fehlt. Dazu ist zu bemerken, daß der Hautkrebs bei Mäusen sehr selten ist, und daß vor allem spontane Tumoren bei Kaninchen zu den größten Seltenheiten gehören. Hingegen die Krebsbildung bei diesen Individuen von einer erbten Gewebsdisposition für Plattenepithelkrebs ab, so ist die Seltenheit ihres spontanen Auftretens nicht recht verständlich, weil ja äußerliche Reize genug vorhanden sind. Endlich sei gegenüber den Angaben von Slye bemerkt, daß Borrel Nachkommen von Tumortieren 2—3 Jahre in Käfigen züchtete,

wo sie sich durch Inzucht stark vermehrten, ohne daß er jemals einen Spontantumor beobachtete.

Was könnte nun das Wesen dieser ererbten oder nicht ererbten blastomatosen Konstitution ausmachen?

### b) Endokrine Drüsen und Tumorbildung.

Hier wird in erster Linie an das endokrine System gedacht.

Beatson war wohl der erste, der bei Krebserkrankungen einen Zusammenhang von Geschwulstbildung und Sekreten der endokrinen Drüsen angenommen hat. Er berichtet über sehr gute Erfolge bei Frauen mit inoperablem Mammakrebs, denen er die Keimdrüsen entfernte und nachher Schilddrüsensubstanz innerlich reichte. Lett, der diese Versuche nachprüfte, berichtet über 23,2% Besserungen. Ein Fall blieb 5 Jahre lang geheilt. Reynes sah Heilung eines doppelseitigen Mammacarcinoms mit Drüsenmetastasen nach Exstirpation der Ovarien und des Uterus durch 3 $\frac{1}{2}$  Jahre dauernd, Thiéry sah nach der gleichen Methode in einem Falle dauernde Heilung. Von deutschen Autoren, die nach dieser Methode vorgingen, seien Cahen und Michels genannt. Jäger führt die Ätiologie multipler Mammatumoren des Hundes auf eine Beeinträchtigung der Biologie der Genitalsphäre zurück. Die gute therapeutische Wirkung der Exstirpation der Ovarien bei Mammacarcinomen tritt nach Jäger nur bei den Frauen ein, bei denen die Menses noch vorhanden sind, sie versagt bei denen, die sich bereits in der Menopause befinden. Auf diese Zusammenhänge weist besonders ein Fall von Pearce Gould hin, wo bei einer Frau ein Mammacarcinom nach der Operation rezidierte, schließlich aber wieder verschwand, als bei der Patientin sich die Menopause einstellte. Nach Shirlaw zeigte ein inoperables Pharynxcarcinom nach Darreichung von Tabletten aus Schilddrüsen, Nebennieren und Hypophyse junger Schafe eine weitgehende Besserung. Auch Wood soll nach dem gleichen Autor durch Schilddrüsensubstanz ein Drüsenrezidiv eines Kehlkopfkrebsses völlig sich zurückbilden gesehen haben.

In neuerer Zeit hat M. Fränkel besonders wieder den Zusammenhang von endokrinen Drüsen und malignen Tumoren betont und er empfiehlt zur Behandlung des Krebses die Röntgenbestrahlung der Drüsen mit innerer Sekretion in so kleinen Dosen, daß damit ein Reiz auf ihre darniederliegende Funktion ausgeübt wird. Diese Reizbestrahlung soll eine Stärkung des Bindegewebes der Nachbarschaft hervorrufen, die ihrerseits der wichtigste Faktor bei der Vernichtung des malignen Gewebes sei. Opitz und neuerdings Heimann schließen sich diesen Anschauungen Fränkels an. Inwieweit sie berechtigt sind, soll hier nicht weiter erörtert werden.

Mit dem Beginn der experimentellen Geschwulstforschung war alsdann Gelegenheit gegeben, die Frage der Beeinflussung des Geschwulstwachstums durch die endokrinen Drüsen und ihre Sekrete im Tierexperiment zu prüfen. Diese Versuche, zunächst an transplantablen Tiertumoren angestellt, ergaben aber keineswegs einheitliche Resultate.

Korentschewsky fand eine Steigerung des Tumorwachstums bei einem Hundesarkom nach Entfernung der Milz, der Ovarien und Hoden und der Schilddrüse. Nach der Thyroidektomie zeigten sich auch langsam verlaufende

regressive Prozesse. Die Tumorbildung wurde gehemmt durch Injektion von Testikelsuspensionen, von Ovarialsubstanz und Corpus luteum. Fütterung mit Thyreoidin in kleinen Dosen verlangsamt das Wachstum. Dagegen ist die Kastration nach Korentschewsky für das Carcinomwachstum ohne jede Bedeutung. Die Milzexstirpation hat nach ihm bei einem malignen Chondrom nur bei männlichen Tieren einen geringen fördernden Einfluß. Größer ist die wachstumsfördernde Wirkung gleichzeitiger Exstirpation der Milz und der Keimdrüsen. Kleine Thymusdosen verlangsamen, große Dosen fördern das Wachstum. Pituitrin ist ohne Einfluß. Dagegen sahen Robertson und Burnett nach Vorderlappenextrakt der Hypophyse beschleunigtes Wachstum, während wieder Walker und Wittingham im Gegensatz dazu ein Kleinerwerden von Tumoren nach Injektion von Hypophysenextrakt sahen. Goldzieher und Rosenthal beobachteten ebenso wie Hilario keinen Einfluß der Kastration auf das Wachstum eines Mäusecarcinoms, während Loeper, Turpin und Zizine bei kastrierten Tieren oft Tumorrückgang sahen. Demgegenüber behauptet Asada, daß bei kastrierten Tieren sowohl die Impfausbeute wie die Wachstumsenergie des transplantablen Mäusecarcinoms größer sei als bei normalen Tieren. Das gleiche fanden Sweet, Corson-White und Saxon. Die inneren Sekrete der Geschlechtsdrüsen wirken danach also sogar fördernd auf das Geschwulstwachstum. Dagegen hemmt die Injektion von Parathyreoidea die Carcinomentwicklung nach Goldzieher und Rosenthal in gleichem Sinne wie Kalkzufuhr. D. Engel verwendete die Abderhaldenschen Optone, weit abgebaute Eiweißprodukte der endokrinen Drüsen, welche keine Biuretreaktion mehr geben. Dabei fand er eine weitgehende Hemmung des Geschwulstwachstums nach Verabreichung von Thymusopton, eine geringere Hemmung nach Thyreoideaopton, eine sehr ausgesprochene Förderung des Wachstums nach Hypophysenopton. Testisopton beschleunigt in geringem Grade, Ovarialopton dagegen hemmt in mäßigen Grenzen die Geschwulstentwicklung. Auch die Impfausbeute wird durch die Optone beeinflusst. Thymus- und Schilddrüse verringern, Testes hemmen die Impfausbeute, Ovarium und Hypophyse sind ohne Einfluß. In späteren Versuchen zeigte dann Engel, daß die Dosierung von erheblichem Einfluß ist. Denn nur kleine Thymusdosen, allein oder zusammen mit Thyreoidea gegeben, hemmen das Wachstum. Größere Dosen sind ebenso unwirksam wie Thyreoidea und Hypophyse. Die hemmende Wirkung der Thymus auf Wachstum und Impfausbeute der Tumoren ließ sich regelmäßig beobachten. Sie wurde verstärkt durch Hinzufügung kleiner Thyreoideadosen. Nach Fichera steigert Thymusexstirpation die Impfausbeute und Injektion von Thymus verhindert das Angehen der Impfung. Auf die Bedeutung der Thymusdrüse weisen besonders auch Freund-Kaminer hin, worauf ich noch zu sprechen komme. Auler sah nach Sympathektomie und Nebennierenexstirpation einen hemmenden Einfluß auf das Entstehen und das Wachstum von malignen Rattentumoren, die er im wesentlichen auf durch sie bedingte Gefäßveränderungen bezieht. H. Elsner will auf die Impfausbeute bei solchen Versuchen nur wenig Gewicht legen, da diese, wie längst bekannt, auch normalerweise bei den Versuchstieren in weiten Grenzen schwankt. Lediglich das Gewicht des Tumors als Spiegelbild der Wachstumsenergie wurde von ihm untersucht. Es fand sich eine ausgesprochene Hemmung des Tumorwachstums



durch Hodenextrakt, also ein absoluter Widerspruch mit den Ergebnissen Engels. Dieser zeigt sich auch in anderen Ergebnissen seiner Versuche. Elsner fand z. B. eine fördernde Wirkung der Thyreoidea, Engel aber eine Hemmung. Die Thymuswirkung (Hemmung) war bei Elsner sehr viel geringer als sie Engel beschreibt. Elsner glaubt, daß die verschiedene Herstellung der verwendeten Präparate von Bedeutung sein können, deren Einfluß nach B. Zondek bezüglich ihrer biologischen Wirkung ein sehr erheblicher ist. Elsner glaubt daher auch nicht, daß für die Frage der Beziehungen zwischen endokrinem System und Tumorentstehung und Wachstum solche Versuche etwas wesentliches bedeuten. Almagia schreibt den Geschlechtsdrüsen besondere Bedeutung für das Geschwulstwachstum zu. Tumoren auf kastrierte Tiere übertragen, wachsen schlechter, besonders bei Krebsmäusen, weniger bei Sarkomratten. Hodenextrakt beschleunigt das Tumorwachstum. Loeper, Turpin und Zizine finden sehr interessante Beziehungen von Kalium und Kalziumgehalt der Tumoren zur inneren Sekretion.

Kastration vermindert den Kaliumgehalt der Tumoren, das Verhältnis K : Ca wird niedriger. In den Tumoren der kastrierten Tiere ist der Kaligehalt sehr viel geringer (0,4%) als bei den nicht kastrierten Tumortieren (1,5—2,46%). Man findet denn auch bei kastrierten Tieren oft Rückgänge von Geschwülsten.

Untersuchungen über den Kaligehalt des Gesamttieres nach Rückgang des Tumors ergeben bei kastrierten Tieren 0,26%, bei nicht kastrierten 0,35%. Bei Entwicklung des Tumors bei kastrierten Tieren 0,27%, bei nicht kastrierten 0,27%. Die Bedeutung solcher Versuche für die Krebsdisposition wird in späteren Ausführungen noch erörtert werden. Alle solche Versuche bei Implantationstumoren sind aber von wenig erheblicher Bedeutung nicht nur wegen der Inkonstanz der erzielten Wirkung als Folge der unzureichenden Herstellung der Extrakte, sondern prinzipiell deswegen, weil wir hier lediglich das Wachstum einer fertigen Geschwulstzelle im gesunden Organismus, nicht aber die Krebsentwicklung selbst beeinflussen. Auch sind unspezifische Immunitätsvorgänge nicht auszuschließen. Soll die Wirkung der endokrinen Sekretion auf die Carcinomentstehung selbst einwandfrei geprüft werden, so bleibt nur der Weg, diesen Einfluß beim experimentell erzeugten Carcinom zu untersuchen.

Leo Loeb hat bei seinen Erblichkeitsstudien beobachtet, daß für die Entwicklung des Mammakrebses der Maus anscheinend das Ovarium von erheblicher Wichtigkeit ist. Exstirpation des Organs verhindert selbst in sehr carcinomreichen Familien der Tiere die Krebsentstehung. Damit steht im Einklang die Angabe von Kyrle, daß durch Entfernung der Keimdrüsen die Teerkrebsbildung bei der Maus mit Sicherheit verhütet werden kann, während Parodi diesen Einfluß der Kastration leugnet. Allerdings spricht nach L. Loeb gegen die Bedeutung der inneren Sekretion des Ovars andererseits die Tatsache, daß bei kastrierten Tieren (Pferden und Rindern) die Krebserkrankung ebenso häufig ist wie bei nicht kastrierten, daß Mäusetumoren auf kastrierte Tiere ebenso leicht übertragbar sind wie auf Normaltiere und daß endlich ein Mammacarcinom des Menschen durch die Kastration nicht oder doch nur vereinzelt geheilt werden kann, wie wir ja schon erwähnten. Der erste Einwand L. Loeb's ist wohl beachtenswert. Für die Frage der Beeinflussung der Krebsentstehung durch die endokrinen Drüsen scheinen mir die beiden anderen von L. Loeb hervorgehobenen

Bedenken aus den schon angegebenen Gründen weniger wichtig. Die Prüfung dieser Frage hat lediglich beim experimentellen Krebs eine entscheidende Bedeutung. Ihre bisherigen sehr geringen Ergebnisse habe ich bereits beim experimentellen Teerkrebs erwähnt und dabei auch den Einfluß von Gravidität und Laktation auf den Teerkrebs geschildert. Die Resistenz trächtiger Tiere gegen Krebsimpfungen wird von verschiedenen Autoren, so von Uhlenhuth und Weidanz behauptet. Auch v. Graff hat gleiches gesehen, ebenso Maud Slye, welche beobachtete, daß Gravidität die Entwicklung von Spontantumoren hemmt, daß aber nach dem Aufhören der Fortpflanzungsfähigkeit ein rapides Wachstum von neuem erfolgt. Die Hemmung des Geschwulstwachstums durch die Gravidität beobachteten ferner Kok und neuerdings Kamakura, der auch das rapide Wachstum nach dem Werfen gesehen hat. Kross meint, daß der Embryo dem Tumor Nahrungsstoffe entzieht, will also innere Beziehungen zwischen Gravidität und Tumorwachstum nicht anerkennen. L. Loeb und Lathorp haben andererseits sogar bei trächtigen Tieren eine häufigere Erkrankung an Brustkrebs gesehen als bei nicht graviden, und für den Menschen behauptet Lederer, daß Gravidität das Wachstum und die Metastasenbildung auch bei Tumoren des Uterus fast immer begünstigt. Auch Uhlenhuth meint, daß innere Beziehungen von Gravidität und Tumorwachstum nicht von der Hand zu weisen sind und zwar beeinflußt die Gravidität die Entwicklung von Tumoren durch endokrine Störungen.

Lauterborn, der die Rolle der endokrinen Drüsen bei der Krebsentstehung sehr hoch einschätzt, weist darauf hin, daß bei den Rehböcken die Bildung des Perückengeweihs unter gleichzeitiger Atrophie des Hodens vor sich geht, die sich auch experimentell als Ursache der Wucherung nachweisen läßt. Er glaubt, daß bei den malignen Tumoren durch Störungen in der Produktion eines von den Geschlechtszellen ausgehenden Hormons, welches das normale Wachstum der Zellen reguliert, der Einfluß von wachstumsfördernden äußeren Reizen auf die Zellen überhand nimmt, da eine Regulierung des Wachstums nicht mehr erfolgt. Für diese Anschauung spricht das schon erwähnte Experiment von Poll, der in Kreuzungsversuchen bei Hühnern unter Atrophie der Hodenzellen die Entwicklung eines Hodensarkoms beobachtete. Doch kann wohl kaum dieses einmal geglückte Experiment ohne weiteres als vollgültiger Beweis für eine theoretische Annahme gelten. Im übrigen sind alle Angaben über die Beziehungen von endokrinen Drüsen zum Tumorwachstum so widerspruchsvoll, daß daraus bindende Schlüsse keineswegs gezogen werden können. Die Widersprüche sind so groß, daß alle die verschiedenen Angaben keinen Anspruch auf Gültigkeit haben. Hier werden weitere Experimente, namentlich bei Teercarcinomen, von wesentlicher Bedeutung sein.

### e) Die Altersdisposition.

Im engsten Zusammenhange mit der Beeinflussung der Geschwulstentstehung durch die endokrinen Drüsen steht die Frage der Altersdisposition.

Daß der Krebs im allgemeinen eine Erkrankung des höheren Alters ist, trifft wohl zu. Welche Faktoren hierbei mitsprechen, ist aber völlig ungeklärt und alle Erwägungen, welche dem Krebs als Alterserscheinung gelten, sind vorläufig Theorien. H. Elsner betont, daß es das Rätsel zu lösen gelte, warum der Körper

durch die Vorgänge des Alters jene Änderung seiner Reaktionsart erfährt, die ihn befähigt, auf einen an irgendeiner Stelle einwirkenden Reiz leichter mit Zellwucherung zu antworten als der jugendliche Organismus. Weil der Krebs unbestritten eine Alterserscheinung sei, weil also durch die Vorgänge des Alterns eine erhöhte Bereitschaft der Epithelzelle zur malignen Umwandlung geschaffen wurde, schließt er, daß diejenigen Einflüsse, die das Altern der Gewebe überhaupt hervorrufen, auch für die Altersdisposition zum Krebs bestimmend sind: die Ursachen des Alters müssen die Ursachen der Altersdisposition zum Krebs in sich schließen. Da er nun glaubt, daß die Drüsen mit innerer Sekretion die ausschlaggebende Rolle für das Altern der Individuen spielen, so sieht er darin zugleich auch die Ursachen der Altersdisposition für den Krebs. Inwieweit wirklich das physiologische Altern mit Vorgängen im endokrinen System zusammenhängt, ist nun allerdings, wie auch Elsner zugibt, noch keineswegs erwiesen. Aber ist es denn erwiesen, daß das Alter an sich die Vorbedingung für die Krebsentwicklung ist, ja daß überhaupt Altern und maligne Geschwulst in einem inneren Zusammenhange stehen und daß hier nicht andere, mehr äußerliche Zusammenhänge bestehen? Alle Erfahrungen der experimentellen Krebsforschung sprechen dagegen, daß der Krebs durch das Altern an sich bedingt ist oder daß durch das Alter im besonders hohen Grade eine gesteigerte Wucherungsfähigkeit von Zellen durch äußere Reize hervorgerufen wird. Wir haben bei Transplantationstumoren gesehen, daß der implantierte Tumor bei jugendlichen Tieren sich erheblich besser entwickelt als bei den älteren Versuchstieren und wir haben daraus geschlossen, daß der Krebs also im jungen Organismus viel bessere Wachstumsbedingungen findet als im erwachsenen Körper. Fibiger und Bang haben, und nach ihnen viele andere Autoren, nachgewiesen, daß sowohl der experimentelle Spiroptera- wie der Teerkrebs bei jungen Tieren nicht seltener entsteht als bei erwachsenen Tieren. Auch die Erfahrungen beim Anilinkrebs und Teerkrebs des Menschen sind ähnliche. Z. B. sah Percival Pott einen Skrotalkrebs bei einem 8jährigen Raucherlehrling. Der jugendliche Organismus verhält sich zur primären Geschwulstentwicklung, also zur malignen Entartung der Epithelzelle, an sich durchaus nicht anders wie der gealterte. Es muß demnach die Tatsache des Zusammenfallens von Krebsentstehung und höherem Alter andere Zusammenhänge haben als die einer direkten inneren Ursächlichkeit. Fibiger hat das Auftreten des Krebses im späteren Alter damit erklärt, daß der Zeitpunkt des Beginnes des krankmachenden Reizes und die Zeitdauer seiner Einwirkung von Bedeutung ist für den Zeitpunkt des Entstehens des Krebses. Auch Bang betont, daß der Krebs bei den Anilin- und Teearbeitern oft erst 10—20 Jahre nach der Schädigung auftritt. Es ist also lediglich eine lange Latenzzeit nach der Schädigung zu beobachten, die sich auch bei den Tieren findet, welche der Teerung unterworfen werden. Der Krebs entsteht also im höheren Alter nicht, weil er eine Alterskrankheit ist, sondern weil die ihn hervorrufende Schädlichkeit eine lange Latenzzeit braucht. Leitch meint z. B., daß für den Paraffinkrebs, nach dem Verhalten bei der Maus, eine Latenzzeit von 10 Jahren zur Krebszeugung beim Menschen nötig ist.

#### d) Art- und Rasseneinflüsse.

Ganz evident ist jedoch der Einfluß der Art und der Rasse. Fibiger beobachtete die Entwicklung des Spiropterkrebses in 50—60% bei schwarz-

weißen Ratten, bei Wanderratten nur in etwa 33 %, bei Mäusen aber nur bei 3 von 59 infizierten Tieren, obwohl die Parasiten bei allen Tieren dieselbe Entzündung, dieselbe Proliferation und dasselbe heterotope Tiefenwachstum des Epithels hervorrufen und obwohl die „präcancerösen Veränderungen“ bei allen Tieren ebenso stark und häufig noch mehr ausgesprochen sind als bei den zumeist an Krebs erkrankten bunten Ratten und obgleich schließlich Wanderratten, Hausratten und Mäuse mit der Infektion durch Spiroptera durchschnittlich längere Zeit leben können als die empfänglichen bunten Ratten. Auch der Teerkrebs ist bisher in größerer Zahl nur bei Kaninchen und Mäusen hervorgerufen worden, bei Ratten sehr viel seltener, bei Meerschweinchen nur in Einzelfällen. Bei Hühnern gelingt die Erzeugung einer malignen Geschwulst durch Teer überhaupt nur nach gleichzeitiger Impfung von Embryonalbrei und zwar im Innern des so hervorgerufenen Teratoids, nicht in den Zellen des erwachsenen Tieres selbst. Nach Yamagiwa und Leroux und Simand ist der Teerkrebs leichter zu erzeugen bei dunklen Kaninchen als bei hellen Tieren, nach Marioni ist er nur bei weißen, nicht bei bunten Mäusen hervorzurufen. Andererseits konnte Jensen bei der Wiederholung der Experimente von Bullock und Curtis bei Ratten in Kopenhagen das Cysticercussarkom nicht hervorrufen und Deelmann findet holländische Kaninchen refraktär gegen die Teerpinselung. Demnach erweist also das Experiment, daß neben der individuellen auch eine Art- und Rassendisposition für die Entstehung maligner Geschwülste von Bedeutung ist. Daß bei der Übertragung transplantabler Geschwülste Rasseeigentümlichkeiten sehr erhebliche Unterschiede in der Empfänglichkeit der Tiere bedingen, ist wiederholt beobachtet worden. So berichtet neuerdings Roffo über 28 Spontantumoren, die er in einem bestimmten Rattenstamm innerhalb von 10 Jahren beobachtete. Sie ließen sich innerhalb desselben Stammes mit 95–100% Ausbeute transplantieren, auf andere Rattenstämme aber nur in 5%. Durch mehrfache Kreuzung beider Stämme stieg die Ausbeute bis 60%. Durch Kreuzung des empfänglichen Stammes mit zahmen weißen Ratten erhielt er weiße Ratten mit einer Ausbeute von 100%, gefleckte Tiere mit nur 65%, und schwarze, die vollkommen refraktär blieben. Nach der Züchtung des Tumors auf Mischlinge konnte er schließlich langsame Tumorbildung auch bei den zahmen Ratten, bei wilden Ratten bis 70% Ausbeute beobachten.

Little beschreibt einen Tumor, der in 100% bei japanischen Tanzmäusen, bei gewöhnlichen Mäusen in 11–12%, bei Kreuzungen beider in 17,5% anging. Bei Kreuzungen waren ältere Weibchen am empfänglichsten, während bei gewöhnlichen Mäusen junge Weibchen die höchste Impfbeute ergaben.

Moyer S. Fleischer führt überhaupt alle Schwankungen der Impfausbeute, die sich nicht nur in verschiedenen Impfgenerationen, sondern auch in den verschiedenen Serien derselben Impfgeneration zeigen, auf Rasseeigentümlichkeiten der Impftiere zurück. Inwieweit hier erbliche Dispositionen oder durch diese beeinflussbare Verhältnisse in Frage kommen, darauf ist an entsprechender Stelle hingewiesen. Daß Rassenunterschiede in der Verbreitung der Krebskrankheit auch bei Menschen wesentlich sind, ist eine längst bekannte Tatsache. Insbesondere wissen wir aus allen Berichten der Kolonial- und Missionsärzte, daß bei den primitiven Völkern die Krebskrankheit sehr viel weniger häufig ist als bei den Kulturvölkern. Gegenüber den Autoren, die das bestreiten, indem

sie über Beobachtungen von malignen Tumoren bei solchen primitiven Völkern berichten, sei bemerkt, daß das Vorkommen der Krebskrankheit bei diesen Völkern an sich niemals geleugnet worden ist. Nur ist sie gegenüber den Kulturvölkern sehr erheblich kleiner, wie auch Goebel und Löhlein neuerdings angeben. J. Levin hat bei Indianern überhaupt keinen Fall von Krebs gesehen. Peller berichtet, daß in den Vereinigten Staaten die Zahl der Krebstodesfälle bei der weißen Bevölkerung 8,5, dagegen bei der farbigen 5,4 beträgt. Aber auch unter den Kulturvölkern selbst sind sehr erhebliche Unterschiede in der Krebssterblichkeit zu finden. So beträgt z. B. nach statistischen Berechnungen auf 10 000 Lebende in Italien die Krebssterblichkeit 6,3, in Irland 7,9, in der Schweiz aber 12,5. Nun kann ja natürlich eingewendet werden, daß hier sehr erhebliche Unterschiede in der Art des Zustandekommens der Zahlen zu Irrtümern und Fehlern führen. Betrachten wir aber die Statistiken des Völkergemischs von Amerika, so finden wir hier, wo doch überall nach einheitlichen Gesichtspunkten statistisch vorgegangen wird, die gleichen Angaben. O. Strauß hat z. B. darauf hingewiesen, daß das Carcinom in Amerika ziffernmäßig am geringsten in den Familien auftritt, in denen die Mütter Italienerinnen waren. Peller bestätigt das, indem er mitteilt, daß auf 10 000 Lebende 6,0 Krebstodesfälle bei den Einwohnern kommen, deren Mütter Italienerinnen, dagegen 12,4 bei irischen, 11,5 bei deutschen und 9,2 bei amerikanischen Müttern. Aus der Rassenverschiedenheit der Bevölkerung erklärt sich denn auch, wie O. Strauß hervorhebt, die Tatsache, daß in den verschiedenen Städten der Vereinigten Staaten so erhebliche Unterschiede in der Krebssterblichkeit vorkommen wie in Detroit 6,4, aber in San Francisco 15,2! Es kommt dabei auf die Zusammensetzung der Bevölkerung an.

#### e) Gewebe- und Zelldisposition.

Aber neben der Disposition der einzelnen Individuen oder der Art und Rasse gibt es auch ein besonderes Verhalten der einzelnen Gewebe und Organe, das für die Entstehung der malignen Geschwulst von Bedeutung ist.

Es ist eine bekannte Erfahrung, daß von den Spontantumoren der Mäuse die meisten epithelialen Geschwülste, nur wenige Sarkome, also Bindegewebs-tumoren, sind. Umgekehrt kommen bei Ratten meistens nur sarkomatöse, weniger häufig also epitheliale Tumoren vor. Daraus wäre der Schluß zu ziehen, daß bei Mäusen das Epithelgewebe, bei Ratten das Bindegewebe am meisten auf den von außen kommenden Reiz der Geschwulstbildung reagiert. Wir sehen ferner, daß von den epithelialen Organen der Maus die Brustdrüse die größte Empfänglichkeit zur Tumorbildung aufweist, so daß fast alle epithelialen Mäusetumoren Mammacarcinome sind. Andererseits sind die meisten Rattensarkome im subcutanen Bindegewebe entstanden. Das ließe sich vielleicht so erklären, daß gerade diese unter der Haut gelegenen Gewebe am ehesten den von außen kommenden Schädlichkeiten ausgesetzt sind. Tatsache ist aber, daß im Gegensatz zur Maus die Brustdrüse der Ratten sehr selten blastomatös entartet, noch seltener die von Meerschweinchen und von Kaninchen, obwohl sich doch alle diese Tierarten sehr nahe stehen und alle den gleichen Schädlichkeiten ausgesetzt sind. Man muß also annehmen, daß dieselben äußeren Schädlichkeiten auf dieselben Gewebe bei den verschiedenen Tierarten durchaus verschieden wirken. Es ist nun von erheblichem Interesse, daß gewisse äußere Faktoren im Tierexperiment

überhaupt nur auf bestimmte Organe oder Gewebe krebsbildend wirken. Die Spiroptera macht nur Carcinome, der Cysticercus nur Sarkome. Wir haben sogar gesehen, daß gleichzeitige Impfung von beiden Parasiten Carcinom und Sarkom nebeneinander beim Versuchstier hervorrief. Auch alle die geschilderten chemischen Schädigungen (Teer, Arsen, Anilin usw.) machen nur selten Sarkome, in der überwiegenden Mehrzahl entstehen Carcinome. Auffällig ist ferner, daß im Tierexperiment mit diesen verschiedenen cancerogenen chemischen oder parasitären Schädlichkeiten, soweit sie Carcinome hervorrufen, zum allergrößten Teile wieder nur eine ganz bestimmte Art des Epithelgewebes zur Krebsentwicklung gebracht wird, nämlich die Plattenepithelien. Mit Teer hat nur Seedorf einmal einen echten Brustdrüsenkrebs, also ein Zylinderzellencarcinom, hervorrufen können. Sonst entsteht durch Teer bei allen Tieren nur ein Plattenepithelcarcinom, sowohl an der Haut, wie in einzelnen Fällen, wo es gelingt, an den inneren Organen. Noch mehr muß auffallen, daß auf die Spiroptera fast nur die Plattenepithelien des Vormagens mit Krebsbildung reagieren. Nur in wenigen Fällen entstand ein Zungenkrebs, niemals aber ein Oesophaguscarcinom bei der Spiropterafütterung, obwohl doch, wie Fibiger hervorhebt, in der Speiseröhre sich der Schädling massenhaft nachweisen läßt und hier das Epithel nicht die geringsten strukturellen Differenzen gegenüber dem des Vormagens zeigt. Es sei daran erinnert, daß Ménetrier durch perigastrale Injektionen von Teer die Entwicklung eines Teercarcinoms der Ratte an den Plattenepithelien des Vormagens, nicht aber an den Zylinderzellen des Magens selbst beobachtet hat. So reagieren also bestimmte Gewebe und dieselben Gewebe wieder in den verschiedenen Organen und Organsystemen auf die gleiche Schädlichkeit, die geschwulstbildend wirkt, in ganz verschiedener Weise. Wir wissen, daß der Anilinkrebs ausschließlich die Blase und die abführenden Harnwege befällt, während die eingeatmeten Anilindämpfe den ganzen Körper passieren, also alle Zellen in gleicher Weise schädigen müßten. Auch diese Erscheinung ist ein Beweis dafür, daß es eine besondere Gewebs- und Organspezifität für die Entwicklung oder das Ausbleiben spontaner Tumorbildung gibt, die obenein bei den verschiedenen Tierarten und bei den verschiedensten Schädlichkeiten sehr beachtenswerte Differenzen ergibt. Auch für die Impftumoren zeigen ja die verschiedenen Organe oft sehr verschiedene Empfänglichkeit. Es sei z. B. daran erinnert, daß Flexner-Jobling und ebenso J. Levin den Flexner-Jobling'schen Rattentumor nicht in den Hoden weiterimpfen konnten, während andere Tumoren sich in dieses Organ mit Leichtigkeit transplantieren lassen. Wir wissen ferner, daß bei allen transplantablen Tumoren das Peritoneum eine erheblich geringere Impfausbeute zeigt als das subcutane Bindegewebe. Andererseits fanden Brown, Wade und Pearce, daß ein am Scrotum eines Kaninchens 4 Jahre nach einer syphilitischen Infektion entstandenes Hautcarcinom bei subcutaner oder intracutaner Impfung überhaupt nicht angeht. Es kommt hier zur Entwicklung eines mächtigen Granulationsgewebes, welches die Tumorzellen offenbar vernichtet. Dagegen gelingt die Überimpfung immer in das Hodengewebe und meist in Gehirn, Muskulatur und vordere Augenkammer. Ausgesprochene Malignität mit Metastasenbildung zeigte der Tumor nur bei Impfungen in den Hoden und in das Gehirn. Überall sonst blieb das Geschwulstwachstum lokal. Dieses Verhalten des Tumors entspricht den Erfahrungen

über die verschiedene Häufigkeit von Metastasierungen in den einzelnen Organen. Es ist bekannt, daß z. B. die Milz nur sehr selten Metastasen aufweist, im Gegensatz z. B. zur Leber und zum Knochensystem, die relativ häufig befallen werden. J. Levin gibt an, daß sich die Affinität der Tumormetastasen zu einzelnen Organen bei verschiedenen Tumoren ganz verschieden verhält. Die gleiche Beobachtung hat auch Weil gemacht. So wissen wir auch beim Menschen, daß z. B. das Prostatacarcinom besonders häufig Metastasen im Knochensystem bildet. Auch diese Erfahrungen weisen uns auf eine Disposition bzw. eine angeborene Immunität in den verschiedenen Organsystemen hin, die sich sowohl bei Transplantierungen gegenüber den einzelnen Tumoren, wie bei den verschiedenen zur spontanen Krebsbildung führenden Schädigungen in ganz erheblichem Grade geltend machen. Darüber werden wir noch bei den Immunitätserscheinungen zu sprechen haben.

#### f) Einfluß der Ernährung auf die Krebsempfänglichkeit.

Die Erfahrungen der menschlichen Pathologie lehren nun, daß es noch andere Faktoren der Geschwulstdisposition geben muß, die ihrerseits nicht unabänderlich sind. Es fällt schon auf, daß z. B. die Neger, die doch in ihrer Heimat sehr wenig vom Krebs befallen sind, in Amerika sehr viel häufiger der Krankheit anheimfallen. Hier ist also eine angeborene Rassenimmunität durch die veränderte Lebensweise im neuen Milieu zum Teil überwunden worden. Wir erinnern uns der Versuche von Haaland, der Frankfurter Mäuse in Norwegen mit einem von einer norwegischen Maus stammenden Tumor zunächst nicht impfen konnte, dem aber die Überimpfung gelang, nachdem die Frankfurter Tiere längere Zeit in Norwegen gelebt hatten. Es ist demnach denkbar, daß auch die Ernährung bzw. die Zusammensetzung der Nahrung eine Rolle spielt. Es muß sich nicht gerade um die groben nachweisbaren Unterschiede der einzelnen Nahrungsmittel handeln. Viel wichtiger und einflußreicher können feinere Differenzen der Nahrung sein, die von der Bodenbeschaffenheit usw. mit abhängen und die wir im einzelnen vorläufig gar nicht nachweisen können.

Fibiger hat beim experimentell erzeugten Krebs den Einfluß der Ernährung für ganz unwesentlich gehalten. Aber wir wissen schon lange, daß z. B. Unternahrung das Tumorwachstum hemmt (Moreschi, Sweet, Corson-White und Saxon, P. Rous, Sugiura und Benedict) und daß die Zusammensetzung der Ernährung nach Stahr keineswegs gleichgültig ist. So haben wir gesehen, daß Cholesterin und Lanolinverfütterung die Entstehung des Teercarcinoms wesentlich begünstigt (Borst) und Mandl und Stöhr führen sogar die Verschiedenheiten der Versuchsergebnisse beim experimentellen Teerkrebs auf die Verschiedenheiten der Ernährung zurück. Wir kennen solche Einflüsse von unseren Transplantationsversuchen. So fand Nègre schon 1910 eine fördernde Wirkung des Kaliums bei der Impfung von Tumoren. In Gemeinschaft mit Anderson habe ich zeigen können, daß kalireiche Nahrung das Angehen von Geschwülsten bei der Impfung fördert, Calcium sie hemmt, eine Feststellung, die von Goldzieher und Rosenthal bestätigt wird. Sie fanden auch nach Injektion von K-Salzen eine Förderung, nach Ca-Salzen eine Hemmung des Tumorwachstums, was ich mit Anderson ebenfalls schon mitgeteilt habe. Das Gleiche haben Maurice Wolf und Händel und Tadenuma gefunden. Nach Troizier und Wolf verlängert  $\text{CaCl}_2$  die

Inkubationszeit und verringert die Ergebnisse der Impfung, während KCl die Latenzzeit verkürzt und die Zahl der positiven Impfungen erhöht. Kalium soll zur Verdünnung, Calcium zur Verdickung des Plasmas von Krebszellen führen. Nach Theis und Benedict ist der Kalkgehalt des Blutes von Tumortieren herabgesetzt, im übrigen aber der Salzgehalt unverändert. Krehbiel, Clowes Beebe und Frisbie haben deshalb dem Kalium-Kalkgehalt des Blutes bei der Entstehung des Carcinoms eine wesentliche Bedeutung zugeschrieben. Renaud dagegen widerspricht der Anschauung, daß die Disposition für den Krebs durch Kaliüberschuß und Kalkmangel des Organismus hervorgerufen sei.

Kanematsu, Sugiura, Miller und Noges untersuchten den Einfluß verschiedener Salze auf das Angehen des Flexner-Joblingschen Rattencarcinoms. Sie fanden nach Kalksalzen eine sehr erhebliche Hemmung des Wachstums. Sano injizierte 3 Wochen vor der Impfung Na und K-Salze. Alsdann zeigten die Kaliumtiere verminderte Lymphocyten und besseres Angehen der Geschwülste als die Natriumtiere mit vermehrter Lymphocytose. Nach Mizutani hängt auch die Hemmung des Geschwulstwachstums durch Calcium mit einer Vermehrung der Lymphocyten zusammen, so wie Magnesiumsalze eine bessere Impfausbeute und vermehrtes Wachstum gleichzeitig mit einer Lymphocytenverminderung bewirken. Der wachstumshemmende Einfluß der Kalksalze wird aber durch gleichzeitige Magnesiumzufuhr nicht gestört. Welche Zusammenhänge alle solche Versuche mit der Frage der Immunität haben können, wird später zu erörtern sein. Sugiura und Benedict sahen nach Kupfersulfat, weniger nach Kaliumcarbonat und Calciumchlorid eine Hemmung des Tumorstwachstums, dagegen nach Magnesiumcarbonat und -chlorid eine Beschleunigung des Wachstums beim Flexner-Joblingtumor.

In neuerer Zeit hat namentlich Watermann auf die Bedeutung von Kalium und Calcium für die Krebsentstehung die Aufmerksamkeit gelenkt. Er hat gefunden, daß das Verhältnis des Polarisationswertes zum Widerstand, wenn wir das Krebsgewebe in einer physiologischen Elektrolytlösung von einem sinusoidalen Wechselstrom durchfließen lassen, gegenüber normalen Geweben verkleinert ist. Durch Calciumzusatz wird das normale Verhältnis wieder hergestellt. Durch mikrochemische Untersuchungen ließen sich auffallende und charakteristische Änderungen von Kalium und Calcium im Epithel und Bindegewebe beim experimentellen Teerkrebs nachweisen. Das Tumorgewebe zeigt einen höheren Alkaligehalt, der Harn von Krebskranken niedrige Säurewerte und vermehrte  $\text{NH}_3$ -Aussscheidung.

Daß also die Elektrolyte und ihre Verteilung von wesentlicher Bedeutung für die Krebsentstehung sind, scheint danach wohl möglich. Wahrscheinlich verändern sie den Lymphocytengehalt und wirken auf das reticulo-endotheliale System, das, wie wir sehen werden, bei der natürlichen Abwehr gegen die Tumoren sowohl wie bei der künstlich hervorgerufenen Tumoresistenz eine ausschlaggebende Rolle spielt.

Akamatsu findet nach Fettfütterung eine Förderung der Angangsziffer und des Wachstums von transplantablen Hühnersarkomen. Wir verweisen auf die Versuche von Borst u. a. über die Förderung der Tumorentstehung durch Teer bei Cholesterin- und Lanolin fütterung. Ob die Kohlenhydrate einen Einfluß ausüben, ist noch nicht eindeutig entschieden. Centani gibt an, daß gemüsefreie Kost



die Angangsziffer von Impftumoren herabsetzt und Danysz und Skoczynsky sahen nach vegetarischer Ernährung eine Steigerung des Tumorstadiums bei Impfgeschwülsten. v. Ness, v. Alstynne und Beebe behaupten, daß eine kohlehydratfreie Ernährung vor der Impfung einen weitgehenden Schutz gegen das Angehen des Tumors gewährleistet. Sie fütterten die Versuchstiere 3—8 Wochen nur mit Käse und Speck und fanden bei dieser einseitig fettreichen Diät dann ein geringeres Angehen der Tumoren als bei den nur mit Brot gefütterten Tieren. Wenn nun vor der Impfung außer Käse und Speck noch Milchzucker zur Nahrung hinzugefügt wurde, so wuchsen die Tumoren besser als bei den ohne Milchzuckerzusatz ernährten Kontrolltieren. Die Fütterung, ganz gleich wie sie zusammengesetzt ist, ist aber nach der Impfung auf die Entwicklung des Tumors ohne Einfluß. Auch nach Haaland, Joannovics, Händel und Tadenuma fördert einseitige Kohlehydratnahrung das Tumorstadium. Bei Haferfütterung wuchs nach Joannovics ein malignes Chondrom sehr viel stärker als ein Carcinom und Sarkom und auch bei einseitiger Specknahrung zeigte dieses Chondrom stärkeres Wachstum als ein Carcinom und Sarkom. Es giebt also bei einzelnen Tumoren doch Verschiedenheiten, die allgemeine Schlußfolgerungen, wie so oft in der experimentellen Krebsforschung, noch nicht zulassen. Die Zusammenhänge von Kohlehydratstoffwechsel und Tumorentwicklung ergeben sich im übrigen besonders deutlich aus den Versuchen von O. Warburg und seinen Mitarbeitern, die ich noch ausführlich besprechen werde.

Händel und Tadenuma behaupten, daß Zuckerezufuhr das Wachstum der Tumoren begünstigt durch die Umwandlung des Zuckers in Milchsäure, welche einen Wachstumsreiz bedeutet, wie Rostock nachgewiesen hat.

Fränkel, Bienenfeld und Fürer fanden aber weder bei einseitiger Fett-Eiweiß- noch bei ausschließlicher Kohlehydratnahrung irgendeinen Einfluß auf den Tumor und sie lehnen daher die Annahme ab, daß der Ernährungsfaktor eine Bedeutung hat. Nach Gauduchau dagegen hat die Zusammensetzung der Nahrung auf das Krebswachstum eine sehr erhebliche Wirkung. Eine Diät, die reich an Blut und Hefe ist, steigert das Wachstum mehr als eine an lipoid-lösllichen Vitaminen und aminosäurefreie Kost.

Der Einfluß der akzessorischen Nährstoffe, der Vitamine, auf die Geschwulstbildung ist bei Impftumoren vielfach untersucht worden. Funk und Kothmann sprechen direkt von dem Krebs als Avitaminose. Sweet, Corson-White und Saxon haben gefunden, daß nach einer Fütterung mit Glutein und Gliadin (nach Mendel-Osborne) die Angangsziffer für ein Mäusecarcinom sinkt. Sie sahen nur 19% Tumoren gegen 75% bei den Kontrollen. Gibt man diesen Tieren dann eine normale Kost, so wachsen die vorher nur langsam wuchernden Tumoren schneller und es bekommen auch solche Tiere noch nachträglich Tumoren, die während der Glutein-Gliadinfütterung keine Geschwulstbildung zeigten. Rous sah bei der gleichen Fütterung, also bei alleiniger Verwendung von Glutein-Gliadin als ausschließliche N-Quelle bei 2 Mäusecarcinomen einen Rückgang der Tumoren, während der Flexner Joblingsche Rattenkrebs ganz unbeeinflusst blieb. Joannovics und Fränkel-Fürer untersuchten den Einfluß der Fütterung mit dem wachstumsfördernden Stoffe aus Reiskleie und Hefe auf das Wachstum von Impftumoren und fanden, daß diese Fütterung vollkommen wirkungslos ist. Benedict und Rahe berichten dagegen, daß bei Rattensarkom das Fehlen

der Vitamine in der Nahrung eine deutliche Wachstumshemmung hervorruft, während andererseits Drumond vom Vitamin A und B keinen Einfluß auf die Krebsbildung sah. Auch nach Passey und Woodhouse ist der fettlösliche Vitamin A Faktor ohne Bedeutung für das Tumorstadium. F. Ludwig fütterte Mäuse, die vorher mit Carcinom geimpft waren, mit vitaminfreier Nahrung und fand zunächst keine Wirkung. Wenn er aber die Tiere schon ca. 12 Tage vor der Impfung mit der gleichen vitaminfreien Kost fütterte und diese Fütterung auch nach der Impfung noch ebensolange durchführte, dann ging bei keiner von 60 Mäusen das Carcinom an, während bei den vorher nicht mit vitaminfreier Nahrung gefütterten 60 Tieren 57 an Carcinom erkrankten und zugrunde gingen. Demnach gelingt es nach Ludwig nur dann die Krebsentwicklung zu hemmen, wenn im Moment der Impfung schon ein Mangel an akzessorischen Impfstoffen besteht. Ist das Carcinom aber angegangen, so ist die nachfolgende vitaminfreie Ernährung nicht mehr imstande, das Wachstum des Carcinoms aufzuhalten. Die gleichen Versuche bei Rattensarkom ergaben bei 35,7% der Versuchstiere ein negatives Impfresultat, bei den anderen 64,3% ging der Tumor zwar an, zeigte aber eine verminderte Wachstumsenergie gegenüber den normal ernährten Versuchstieren. Ludwig glaubt, daß auch bei Unterernährung der Versuchstiere dem Organismus zu wenig akzessorische Nahrungsstoffe zugeführt werden und erklärt so die Tatsache, daß die Unterernährung das Tumorstadium hemmt, wie schon Moreschi berichtet hat. Er sah, daß Rattensarkome nach Impfung von vorher unterernährten Tieren viel weniger angehen als bei normal ernährten Ratten. Wenn aber schon geimpfte Tiere unterernährt werden, so hat die nachfolgende Unterernährung keinen Einfluß mehr.

Rous und Lange extirpierten spontan entstandene Mammacarcinome von Mäusen bis auf einen kleinen Rest und implantierten den Tumor bei denselben Tieren, die sie zum Teil normaler Fütterung, zum Teil aber einer Unterernährung unterwarfen. Die unterernährten Tiere zeigten nur in 41%, die Normaltiere aber in 83% eine erneute Tumorbildung. Rous und Lange setzten dieses Ergebnis aber auf Rechnung lediglich der Verminderung der Nahrung an sich, nicht der Zusammensetzung der Nahrung. Haaland gibt an, daß nach reichlicher Ernährung mit Hanfsamen, Brot, Milch und Hafer die mit Rattensarkom geimpften Tiere eine größere Impfausbeute zeigten als die nur mit Brot und Hafer gefütterten Tiere, während Stahr gerade das Gegenteil berichtet, nach Hanfsamen und Milch geringeres Angehen eines Mäusecarcinoms, nach Brot und Wasser stärkeres Wachstum. F. Ludwig zieht aus seinen Versuchen und der vorliegenden Literatur den Schluß, daß der äußere Reiz nur bei solchen Individuen die Entwicklung eines malignen Tumors auslöst, bei denen im Organismus selbst Vorbedingungen bestehen, die er mit einem gewissen Bestand von akzessorischen Nahrungsstoffen, die vielleicht die spezifischen Wachstumsstoffe der Tumoren sind, in Zusammenhang bringt. Es könnte sich also nur dann ein Tumor entwickeln, wenn der Organismus über einen gewissen Bestand von akzessorischen Nahrungsstoffen verfügt. Sind umgekehrt diese akzessorischen Nahrungsstoffe im Körper nicht in genügender Menge vorhanden, so ist eine äußere Reizwirkung, ja sogar eine direkte Verimpfung oder Transplantation nicht imstande, einen malignen Tumor zur Entwicklung zu bringen. Damit will er auch erklären, warum die malignen Geschwülste erst im späteren Alter auftreten, weil ja die Wachstums-

stoffe zunächst für den wachsenden Organismus gebraucht werden und erst nach Beendigung des Wachstums in einem gewissen Überschuß vorhanden sind und darum jetzt erst einer Geschwulstbildung zur Verfügung stehen. Es scheinen mir aber diese Folgerungen keineswegs schlüssig, da z. B. Sarkome im allgemeinen doch schon im jugendlichen Alter auftreten und auch der Krebs Jugendlicher immerhin so häufig ist, daß hier ein nicht zu lösender Widerspruch mit den Annahmen von Ludwig besteht. Im übrigen entsprechen die Anschauungen Ludwigs durchaus den Lehren von Ehrlich-Apolant, welche bekanntlich die angeborene und auch die erworbene Immunität oder Disposition gegenüber den malignen Tumoren auf das Fehlen resp. Vorhandensein spezifischer Wachstoffs zurückführen. Der Tumor reißt alle verfügbaren Nährstoffe, nach Kothmann Vitamine, an sich und verbraucht sie. Auch nach Carrel beruht der Schutz des normalen Organismus gegen die Geschwulstbildung in dem Fehlen von Nährmaterial im Blut zum Aufbau neuen Protoplasmas und dem Mangel an der Fähigkeit, aus Körpersäften wuchsfördernde Substanzen freizumachen. Diese Frage wird wohl am besten durch das Experiment geklärt werden können und zwar in erster Linie bei Spontantumoren bzw. bei experimentell neu hervorgerufenen Geschwülsten. Sollte sich in der Tat ergeben, daß die Art und Weise der Ernährung für die Entstehung maligner Tumoren von Einfluß ist, so bliebe davon die Bedeutung des endogenen Faktors der Krebsbildung nicht unberührt.

Wir hätten dann zu folgern, daß die Konstitution oder Disposition des Körpers für das Carcinom nicht nur auf solchen Faktoren beruht, die in ihm selbst ohne jeden äußeren Einfluß vorhanden sind, vielmehr müßten wir schließen, daß die natürlich vorhandene Empfänglichkeit des Organismus für die Wirkung krebsbildender Reize auch ihrerseits durch äußere Faktoren (Ernährung, Klima, Bodenbeschaffenheit usw.) beeinflußt werden kann, so daß wir also auch die Möglichkeit hätten, die Disposition oder angeborene Immunität beim Krebs durch solche rein äußerlichen Momente zu verändern.

Dafür könnten auch Untersuchungen sprechen, welche Brown, Pearce und von Allen über den Einfluß des Sonnenlichts und im weiteren Sinne des Klimas auf die Krebsbildung angestellt haben. Sie berichten über Schwankungen in der Wachstumsintensität und der Metastasenbildung bei ihrem schon öfters erwähnten nach Syphilisimpfung in den Hoden entstandenen Kaninchencarcinom durch Änderungen des Sonnenlichts und der Witterung. Das wechselnde Wetter im Frühjahr und Herbst erhöht, die gleichmäßige Wärme des Sommers erniedrigt die Bösartigkeit des Tumors durch die Wirkung auf die Allgemeinreaktion des Organismus. Coulon behauptet, daß Sonnenlicht die Entwicklung von transplantierten Mäusecarcinomen begünstigt. Auch hier wären weitere Versuche wünschenswert. Sie sind von besonderer Bedeutung, da wir bei den Tumoren Zusammenhänge von Immunitäterscheinungen mit chemischen und physikalischen künstlichen Eingriffen kennen gelernt haben, auf die wir später noch zurückkommen werden.

### g) Biochemische Grundlagen der Krebsdisposition.

Biochemische Veränderungen ganz bestimmter Art und wohl charakterisiert bilden nach E. Freund und G. Kaminer die Grundlage der Krebsdisposition. Ihre zahlreichen Arbeiten über diesen Gegenstand fassen sie in ihrer jüngst er-

schienenen Monographie „Biochemische Grundlagen der Disposition für Carcinom“ zusammen.

Ihre Anschauungen gehen aus von der von ihnen gefundenen Tatsache, daß Aufschwemmungen von Krebszellen durch normales Serum, dagegen nicht durch Serum von Krebskranken aufgelöst werden. Carcinomserum schützt sogar die Krebszellen vor der Auflösung durch normales Serum. Diese Cytolyse der Krebszellen durch normales Serum bildet nur scheinbar einen Gegensatz zu der Abderhaldenschen Reaktion, bei der gerade Krebssubstanz nur vom Serum Krebskranker abgebaut, vom Serum Gesunder aber nicht angegriffen wird. Freund und Kaminer erklären diesen Gegensatz so, daß Abderhalden gekochtes Material, sie selbst aber Zellaufschwemmungen zur Reaktion verwenden. Wenn sie ihre Zellaufschwemmungen abkochen, so wird dieses Material ebenfalls nur von Krebsserum abgebaut, Normalserum läßt es intakt. Krebszellen und Sarkomzellen zeigen einige Unterschiede. Normalserum zerstört beide Arten von Tumorzellen. Krebsserum zerstört Sarkomzellen, dagegen nicht Krebszellen. Carcinomzellen binden besonders Zucker, Lecithin und Nuclein, Sarkomzellen dagegen besonders Nuclein und Pepton. Freund und Kaminer haben dann die bei der Reaktion wirksamen Substanzen aus dem Serum und den Geweben isoliert. Die Tumorzellen zerstörende Substanz des Normalserums ist eine in Äther lösliche zweibasische gesättigte Fettsäure, eine Dicarbonsäureverbindung von der Formel  $C_{42}H_{78}O_7$ . Sie ist also die Schutzsubstanz der normalen Zellen gegen die Tumorerkrankung. Dagegen ist diejenige Substanz des Krebsserums und des Krebsgewebes, welche die Krebszellen vor der Zerstörung schützt, ein Nucleoglobulin mit speziellem Gehalt an Kohlehydraten und einer ungesättigten Fettsäure, das sich aus der Euglobulinfraktion durch kohlenensaures Natrium isolieren läßt und sich durch einige Farbreaktionen vom normalen Euglobulin unterscheidet. Diese Substanz also ist die Schutzsubstanz der Carcinomzellen. Ihre Bildung bedeutet das, was wir als Allgemeindisposition für den Krebs bezeichnen, um so mehr, als sie sich auch nach der Radikaloperation eines Carcinoms selbst bei jahrelanger Rezidivfreiheit noch nachweisen läßt. Nunmehr suchten Freund und Kaminer die Ursache der lokalen Disposition der Krebskrankheit aufzuklären. Es zeigte sich, daß Extrakte normaler Gewebe sich wie Normalserum verhalten, also Krebszellen auflösen. Extrakte aus Krebsgewebe und aus Organen, in denen sich ein Krebs gebildet hat, zerstören die Zellen aber nicht, schützen sie vielmehr vor der lösenden Wirkung von Normalserum. In denjenigen Organen von Krebskranken, die noch nicht Metastasen zeigen, also im Frühstadium der Erkrankung, ist die krebszellenzerstörende Substanz noch nachweisbar, erst im Spätstadium der Krankheit ist sie erloschen.

Nunmehr wurden diejenigen Organe untersucht, die nach klinischer Erfahrung Prädilektionsstellen für die Krebsentwicklung bilden, wie Ulcus cruris und Ulcus ventriculi. Diese Stellen und besonders ihre entzündete Umgebung haben ebenfalls das normale Vermögen der Krebszellenzerstörung verloren, unabhängig davon, ob sich ein Krebs in ihnen entwickelt oder nicht. Sie haben also eine Prädisposition für den Krebs erworben. Auch durch carcinogene Reize, wie starke Röntgenbehandlung und chronische Teerpinselung, Tabaksaft und Ruß, läßt sich diese Veränderung des normalen Gewebes herbeiführen, also ebenfalls die Prädisposition für die Krebsentwicklung künstlich schaffen, während die Sarkom-

zellenzerstörung erhalten bleibt. Diese Veränderungen bilden also das, was wir als die lokale Disposition für Krebs bezeichnen. Freund und Kaminer schließen aus allen diesen Feststellungen, daß die normalen Gewebe und das normale Blut durch das Vorhandensein einer ätherlöslichen Fettsäure befähigt werden, Krebszellen zu zerstören. An Prädilektionsstellen des Krebses oder nach carcinogenen Substanzen erlischt bei chronischer Reizung diese Fähigkeit durch zu starken Verbrauch der zellzerstörenden Fettsäure. Die Krebszellenzerstörung durch die normalen Körpersäfte ist im Säuglingsblut 20—25 mal, bei Kindern von 1—14 Jahren 4—16 mal so groß als im Serum Erwachsener. Dagegen hat das Serum von Greisen von 60—70 Jahren eine sehr erheblich geringere Fähigkeit der Zellauflösung. Sie liegt an der unteren Grenze, das Serum darf überhaupt nicht mehr verdünnt werden, ohne daß die Zellerstörung leidet. So erklärt sich die relative Immunität des Kindesalters und die größere Empfänglichkeit des höheren Alters für den Krebs. Altersdisposition und Krebszellenzerstörungsvermögen gehen parallel. Nach Nather und Orator löst das Serum von über 45 Jahre alten Nichtkrebskranken in 78% Krebszellen nicht auf, verhält sich also wie das Serum von Krebskranken. Auch sie betrachten das cytolytische Vermögen des Blutserums als den Ausdruck einer Altersdisposition. Dieses Verhalten beruht auf den Produktionsverhältnissen der Normalsäure, welche die Krebszellen zerstört. Sie hängt mit der Thymusdrüse eng zusammen. Die verminderte Erzeugung der Normalsäure durch die Thymusdrüse im höheren Alter schafft erst die Altersdisposition. Hier sei auf die Ausführungen über die Bedeutung der Thymusdrüse hingewiesen. Nach Freund und Morgenstern steigert die Injektion von Thymusextrakt die Normalsäurebildung im Organismus. Am stärksten lösen die Extrakte von Thymusdrüsen gesunder Menschen, während Thymusextrakte von Krebskranken Krebszellen überhaupt nicht lösen. Auch bei jungen Hunden zeigt sich nach Exstirpation der Thymusdrüse ein herabgesetztes Lösungsvermögen für Krebszellen.

Weitere Untersuchungen von Freund und Kaminer gelten der Entstehung der Substanz, welche die Carcinomzelle vor der Zerstörung durch das Serum schützt. Sie wird im Darm von Krebskranken gebildet und geht hier aus derselben Substanz hervor, aus der sich bei gesunden Menschen die krebszellenzerstörende Substanz des normalen Serums bildet. Das Filtrat des Darminhalts von Krebskranken aller Art, gleichgültig wo der Tumor sitzt, gibt mit dem Extrakt der Geschwulst eine Trübung, während die Filtrate gesunder Menschen diese Trübung vermissen lassen. Es entsteht im Darm von Individuen mit Krebsdisposition im Gegensatz zu Normalen aus Palmitin nicht eine gesättigte Dicarbonsäure, welche als Schutz gegen die krebsige Umwandlung normaler Körperzellen dient, sondern eine ungesättigte Fettsäure, welche in den Körpersäften sich mit Euglobulin- und Kohlehydraten zu der Nucleoglobulinsubstanz verbindet, welche die Carcinomzellen vor der Zerstörung durch das normale Serum schützt und so die Ursache der Krebsbildung wird.

Eine interessante Ergänzung erfahren diese Experimente von Freund und Kaminer durch Kulturversuche, welche ein Licht werfen auf die Entstehung von Krebs durch Röntgen- und Radiumstrahlen. Sie sind von J. C. Mottram mitgeteilt worden und beweisen nach diesem Autor, daß im Gewebe Erwachsener Stoffe vorhanden sind, die wachstumshemmende Eigenschaften haben.

Bei Kulturen von Nierenzellen und Zusatz von Nierenextrakt alter Tiere zeigte sich deutlich eine Wachstumshemmung auf die Nierenzellen, während der Zusatz eines Extrakts des Flexner-Joblingschen Rattentumors ohne Einfluß blieb. Setzte er aber ein Nierenextrakt hinzu, das vorher im Eisschrank mit Radium bestrahlt worden war, so trat lebhaftes Wachstum der Nierenzellen ein, während der unbestrahlte Extrakt die Kulturen hemmte. Also, so schließt Mottram, wird durch Bestrahlung mit Radium der wachstumshemmende Faktor normaler erwachsener Nierenextrakte zerstört. Für das Krebsproblem folgert er daraus eine Zerstörung von wachstumshemmenden Faktoren normaler Gewebe und insbesondere für die durch Radium und Röntgen hervorgerufenen malignen Tumoren die Aufhebung des Gleichgewichts zwischen natürlicher Wachstumstendenz der Zellen und den ihnen innewohnenden hemmenden Faktoren durch die Bestrahlung. Die Beziehungen dieser Anschauungen über das Zustandekommen der Krebsbildung zu den Arbeiten von Freund und Kaminer erscheinen sehr bedeutungsvoll. Aber es ist auffällig, daß die so exakten und eindeutigen chemischen Arbeiten von Freund und Kaminer bisher von keiner Seite nachgeprüft worden sind. Würden diese Nachprüfungen eine Bestätigung der Arbeiten der Wiener Autoren ergeben, so hätten wir allerdings in ihnen eine sehr beachtenswerte Erklärung für das zu sehen, was wir Disposition der Krebskrankheit nennen. Wir haben hier Beziehungen von Altersdisposition zur endokrinen Störung (Thymusdrüse), und auch Ernährung und Stoffwechsel werden in diesen Komplex hineinbezogen (Darminhalt!). Eine Würdigung der Arbeiten von Freund und Kaminer kann erst dann erfolgen, wenn von anderer Seite insbesondere die chemischen Untersuchungen nachgeprüft sind. Auch Gröbly vertritt die Anschauung, daß rein chemische Vorgänge die Grundlage der Geschwulstdisposition bilden, und zwar in erster Linie der Nucleoproteidstoffwechsel als Folge von Stoffwechselforgängen der Zellkerne. Jeder Organismus und jedes Zell- und Organsystem baut Nucleoproteide auf. Dabei zeigen sich jedoch im einzelnen Unterschiede. Männer zeigen sich z. B. in dieser Fähigkeit gegenüber Frauen überlegen, Lymphdrüsen, Leber, Knochen, Uterus und Mamma verbrauchen mehr Bausteine für diesen Aufbau als andere Organe. Krebszellen und embryonale Zellen enthalten mehr Nucleoproteide als normale Zellen. Es ist also eine Krebsdisposition dort vorhanden, wo eine Anhäufung von Nucleoproteidsubstanzen vorliegt. Daher erkranken Männer häufiger als Frauen, abgesehen von den Genitalcarcinomen, und Metastasen wachsen viel eher in Organen mit großer Fähigkeit zum Aufbau von Nucleoproteiden. Mit zunehmendem Alter wird der Nucleoproteidstoffwechsel stärker und diese Anreicherung des Organismus an Nucleoproteiden ist die Folge des Erlöschens der Keimdrüsentätigkeit. Sie übt einen wachstumsauslösenden Reiz auf einzelne Zellgruppen aus, wobei noch lokale äußere Reize (exogene Faktoren) eine Rolle spielen. Den „Status nucleohyperplasticus“ als konstitutionelle Grundlage der malignen Tumoren folgert Gröbly aus Untersuchungen über den Phosphorquotienten des Blutes, der im Verhältnis von  $\frac{\text{mg P}_2\text{O}_5 \text{ in } 10 \text{ ccm Blut}}{\text{Zahl der roten Blutkörperchen}}$  gegeben ist. Er beträgt bei normalen Menschen 2,5–2,9, das ist sehr erheblich mehr als bei Krebskranken. Bei einem Phosphorquotienten von mehr als 3,17 soll es sich immer um Tumorkranke handeln.

Diese diagnostisch verwertbaren Angaben von Gröbly sind freilich nicht bestätigt worden.

Nach Hirschfeld und Klinger entstehen die malignen Tumoren aus neu aufgebautem Eiweiß und es gelten für sie dieselben Gesetze, welche die Eiweißsynthese auch sonst im Organismus beeinflussen. Mit zunehmendem Alter werden für den Aufbau von Eiweiß besonders günstige Bedingungen geschaffen. So nimmt im Alter die Membrandurchlässigkeit der Zellen ab, wodurch einerseits eine verminderte Ausscheidung von Eiweißbauprodukten, andererseits eine Abnahme der Synthese in den meisten Körperzellen bedingt ist. Als Folge dieser Zustände ergibt sich ein mangelnder Abfluß der mit der Nahrung aufgenommenen Zellbausteine. Hinzu kommt das Absinken der Tätigkeit der Drüsen, welche den Stoffwechsel und besonders den Eiweißumsatz steigern. Es kommt also durch alle diese Momente zu einer Verlangsamung des Eiweißstoffwechsels und zu einer Art von Stauung von Eiweißspaltstückchen im Blutplasma, die eine besonders reichliche Ernährung solcher Zellen gewährleistet, welche eine erhöhte Wachstumsenergie zeigen, z. B. Zellen bei chronisch-entzündlichen Prozessen, die eine besonders intensive Teilung und Vermehrung aufweisen und dadurch zu besser permeablen Membranen gelangen. Es wurde nun zur Prüfung dieser Anschauungen von Hirschfeld und Klinger das proteolytische Abbauvermögen von Krebsserum und normalem Serum geprüft. Bei den sicher klinisch Krebsfreien war es in 22% herabgesetzt. Bei den sicher Krebskranken hatten 68% ein starkes, 13% ein mäßig herabgesetztes Abbauvermögen. 19% verhielten sich normal. Der Befund eines verminderten Abbauvermögens bei  $\frac{1}{5}$  von sicher krebsfreien Kranken beweist ihnen, daß diese Eigenschaft nicht Folge, sondern eine der Ursachen der Tumorentstehung ist und als Ausdruck der Disposition für den Krebs angesehen werden darf. Merkwürdig ist allerdings, daß jugendliche Individuen eine sehr erhebliche Herabsetzung des Abbauvermögens haben. Hirschfeld und Klinger erinnern daran, daß Impftumoren bei jugendlichen Individuen besonders gut wachsen, also doch eine Art von Disposition hier vorhanden sein muß, auf deren Boden sich allerdings Spontantumoren nur selten entwickeln.

In einer Herabsetzung der Oberflächenspannung der Gewebssäfte sieht endlich E. Bauer das konstitutionelle Moment der Krebsbildung. Sie führt zu einer Isolation und Beschleunigung der Zellteilung, welche die notwendige Bedingung der Carcinomentwicklung ist. Auch F. Blumenthal weist auf die Bedeutung dieser Anschauungen von E. Bauer hin und hält auch seinerseits die Erniedrigung der Oberflächenspannung für die erste Bedingung der Entwicklung und des Wachstums der Tumoren. Nach Bauer und Lasnitzki ist sie auch für die Metastasenbildung von wesentlicher Bedeutung.

#### **h) Die Immunitätserscheinungen bei malignen Geschwülsten.**

Unsere klinischen und experimentellen Erfahrungen lehren uns, daß die überwiegende Zahl der Individuen nicht an bösartigen Geschwülsten erkrankt. Sie zeigen also, wie wir uns in Analogie mit den aus der Klinik der Infektionskrankheiten entnommenen Begriffen ausdrücken, eine angeborene Immunität gegen maligne Geschwülste. Nun hat Jensen schon in seinen ersten Arbeiten berichtet, daß Mäuse, die er mit einem Carcinom impfte, das nicht anging oder das sich wieder zurückbildete, gegen eine 2. Impfung sich gewöhnlich refraktär zeigen, daß es

also auch eine erworbene Immunität gegen den Krebs geben muß. Den Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung haben Ehrlich-Apolant erbracht. Sie wiesen nach, daß nach der Impfung mit einem schwach virulenten Tumorstamm, der zu keiner Tumorentwicklung führt, die darauf folgende Impfung mit einem virulenten Carcinomstamm bei einer großen Anzahl vorgeimpfter Tiere negativ bleibt, während die nicht vorgeimpften Kontrolltiere bis zu 100% eine Geschwulstbildung erkennen lassen. Somit war also erwiesen, daß sich eine erworbene Immunität gegen maligne Geschwülste künstlich hervorrufen läßt. Diese Tatsache haben alle späteren Arbeiten durchaus bestätigt (Bashford, v. Gierke, Lewin, Uhlenhuth usw.).

Es ist immer betont worden, daß angeborene und erworbene Tumorresistenz durchaus nicht gleichzusetzen sind. In der Tat läßt sich einwenden, daß, wenn nach der Impfung von Tumorzellen auf ein gesundes Tier eine Geschwulstentwicklung ausbleibt, daraus noch nicht auf das Bestehen einer angeborenen Tumorummunität geschlossen werden darf. Es wird ja dabei Zellmaterial in einen Organismus gebracht, das hier zum Teil resorbiert wird und durch diese Resorption werden Reaktionen ausgelöst, welche das Anwachsen der nicht resorbierten Zellen verhindern und sie schließlich vernichten können. Es wird hier also eine Immunität durch die Impfung selbst erworben, die in ihrem Wesen ganz verschieden sein könnte von der Immunität, welche das Entstehen einer spontanen Geschwulst verhindert.

Als eine Stütze dieser Anschauung dienten namentlich die Angaben von Clunet, Bashford und Haaland, daß hoch immunisierte Tiere, bei denen kein Tumor bei der künstlichen Impfung mehr angeht, doch noch spontan an einer bösartigen Geschwulst erkranken können (Apolant). Aber eine Trennung der erworbenen von der angeborenen Immunität ist durchaus nicht notwendig. Es könnte sich sehr wohl um den gleichen Vorgang handeln, wenn wir nämlich annehmen, daß bei der Entstehung des spontanen Tumors zwei ganz verschiedene Prozesse sich abspielen. Einmal die Umwandlung normaler Körperzellen zu malignen Zellen, d. h. also zu Zellen, die biologische Eigenschaften gewinnen, welche den normalen Körperzellen fehlen. Damit werden sie zu Zellen, die für den Organismus fremd geworden sind und gegen die im Organismus infolgedessen dauernd Abwehrreaktionen ausgelöst werden. mit dem Ziele, diese „fremden“ neuartigen Zellen zu vernichten, geradeso wie der Körper sich gegen andere fremdartige Zellindividuen (Bakterien, Protozoen) und gegen Fremdkörper überhaupt zur Wehr setzt. Es ist demnach der Vorgang der Zellumbildung zur malignen Zelle selbst noch nicht gleichbedeutend mit der Entstehung einer malignen Geschwulst. Vielmehr ist es sehr wahrscheinlich, daß dieser Prozeß der malignen Zellentartung dauernd und bei jedem Individuum in gleicher Weise und in gleicher Häufigkeit sich abspielt, hervorgerufen durch chronische Reizungsvorgänge mannigfachster Art, sei es durch endogene, sei es durch exogene Reizfaktoren.

Es kann sich dieser Vorgang auf wenige Zellen beschränken, so daß er überhaupt dem Nachweis sich entzieht, er kann aber auch schon größere Zellgruppen betreffen; und die Tatsache, daß wir in zahlreichen Organen atypische Epithelwucherungen mit infiltrativem Wachstum antreffen (Lubarsch, Robert Meyer u. a.) spricht sehr dafür, daß solche Vorgänge dauernd stattfinden und daß alle diese atypischen Zellwucherungen tatsächlich schon die ersten morphologisch



erkennbaren Anfänge einer malignen Zellumwandlung sind, die nur als solche mit unseren bisherigen Methoden nicht nachgewiesen werden können. Vielleicht werden neuere biochemische Untersuchungen (Watermann, Warburg) die Möglichkeit der Krebserkennung schon in diesem frühesten Stadium schaffen. Die meisten dieser dauernd sich bildenden Zellkomplexe mit neuen biologischen Eigenschaften werden durch die gegen sie gerichteten Abwehrreaktionen des Körpers wieder vernichtet oder sie bleiben doch nur lokalisierte Vorgänge von mehr oder minder großer Ausdehnung, die klinisch nicht ausreichen, sie als Krebserkrankung zu bezeichnen. In der Beschränkung der Entwicklungsmöglichkeiten solcher primärer Zellherde oder in ihrer vollkommenen Vernichtung durch die von ihnen ausgelösten Abwehrreaktionen liegt das Wesen der angeborenen Krebsimmunität. Sie unterscheidet sich dann also in nichts von der erworbenen Krebsimmunität. Hier bringen wir fertige Krebszellen in einen gesunden Organismus. Dieser reagiert darauf mit Abwehrreaktionen, die entweder ausreichend sind, den fremden Eindringling zu zerstören oder wenn sie dazu nicht ausreichen, den weiteren Prozeß der malignen Geschwulstentwicklung mit allen ihren klinischen Folgen ungehindert sich entfalten lassen. Diese erworbene Immunität kann sich natürlich einmal erschöpfen und dann kann es auch zu spontanen Tumorbildungen kommen, denen der Körper schutzlos gegenübersteht. Für die Richtigkeit dieser Vorstellungen spricht das Verhalten des Organismus nach der Verschleppung von malignen Zellen aus dem primären Krankheitsherde in die verschiedenen Organe. Es ist nicht zweifelhaft, daß sich mikroskopische Metastasen bei den meisten Geschwülsten schon im allerersten Stadium finden. Sie werden offensichtlich durch die Abwehrreaktionen des Körpers wieder vernichtet, die zwar nicht mehr ausreichen, den primären Herd zu beseitigen, wohl aber noch imstande sind, die Bildung neuer Geschwülste aus den über den ganzen Körper durch den Säftestrom verschleppten kleinen und kleinsten malignen Zellgruppen zu verhindern. Erst wenn der Widerstand des Körpers gebrochen ist, kommt es zur Ausbildung makroskopisch nachweisbarer metastatischer Tumoren. Nur so läßt sich die klinische Erfahrung deuten, daß nach der Exstirpation von malignen Tumoren im frühesten Stadium der Erkennung schon kurze Zeit nach der Operation massenhafte Metastasen in den Organen auftreten, während an der Stelle der Operation selbst kein Rezidiv erscheint. Auch hier also gehen dieselben Abwehrreaktionen vor sich, die sich gegen transplantierte maligne Zellen im Organismus richten und die letzten Endes die gleichen sind, die in jedem Organismus ausgelöst werden, sobald sich in ihm primär maligne Zellen infolge von Reizvorgängen mannigfacher Art an dieser oder jener Stelle gebildet haben.

So aufgefaßt wären angeborene und erworbene Immunität letzten Endes gleichartige Prozesse, die in ihrem Wesen durchaus jenen Immunitätsvorgängen ähnlich sind, welche wir bei allen durch Mikroorganismen hervorgerufenen Krankheiten beobachten können. In der Tat hat ja auch Kuczynski festgestellt, daß bei der Abwehr von Infektionsprozessen und bei dem Nichtangehen von Impftumoren gleiche anatomische Veränderungen sowohl lokal an der Stelle der Impfung, wie vor allem auch in der Milz und im Blute sich abspielen. Alle diese Veränderungen sind mit den cytolytischen Leistungen des Organismus ver-

knüpft, treten also bei allen Vorgängen im Körper auf, die dem Schutz und der Abwehr des Organismus gegen Krankheitserreger dienen.

Ob es zur Bildung einer malignen Geschwulst kommt, hängt zunächst ab von der Virulenz der Tumorzellen, so wie ja auch bei den Infektionskrankheiten die Virulenz der Erreger von Bedeutung ist. Diese Tumorzellvirulenz ist verschieden groß. Wir kennen Tumoren, z. B. die hämorrhagischen Mäusecarcinome, die sich nur schlecht verimpfen lassen, während andere maligne Geschwülste ohne Schwierigkeit transplantabel sind. Wir müssen annehmen, daß diese Differenzen der Zellvirulenz schon bei ihrem ersten Entstehen im Körper von ausschlaggebender Bedeutung für ihr weiteres Verhalten im Organismus sind. Wir kennen ja auch beim Menschen maligne Tumoren, die viele Jahre als lokales Leiden bestehen, außerordentlich langsam wachsen und gar keine Metastasen oder Rezidive machen, während andere von vornherein von erstaunlicher Bösartigkeit sind. In der Transplantabilität der Tumoren der Tiere haben wir offenbar ein Maß des Bösartigkeitsgrades zu erblicken, dessen Beurteilung beim Menschen uns durch die klinische Entwicklung der Krankheit ermöglicht wird. Nur die wenigsten Tiertumoren sind transplantabel. Es ist deshalb wohl auch für die menschlichen Tumoren das gleiche anzunehmen und es bedeutet daher das heroische Experiment von Kurtzahn, der sich selbst mit menschlichem Tumormaterial impfte, ohne daß dabei ein Tumor entstand, für die Frage der Übertragbarkeit des menschlichen Carcinoms auf andere Individuen herzlich wenig. Ich wundere mich, daß Kurtzahn aus diesem Experiment so weitgehende Folgerungen zieht. Bei Übertragungen eines primären Tumors auf viele Tiere sehen wir doch auch nur einzelne erkranken, selbst wenn der Tumor sich dabei an sich als sehr transplantabel erweist. Es bedürfte, um beim Menschen Vergleiche zu ermöglichen, der Übertragung von vielen Hunderten von Tumoren auf zahlreiche gesunde Individuen, um irgendwelche Schlußfolgerungen von allgemeiner Gültigkeit zuzulassen.

Bei den Übertragungsversuchen von Tiertumoren können wir weiter feststellen, daß die Virulenz der Tumorzellen keine konstante Größe ist. Sie läßt sich künstlich steigern oder schwächen. So hat sich gezeigt, daß durch Tierpassage die Virulenz der Tumorzellen größer wird, eine Tatsache, die jeder kennt, der mit Tiertumoren gearbeitet hat. White und Loeb bemerken, daß die Virulenzsteigerung der Zellen dann besonders groß ist, wenn der Tumor in den allerersten Stadien seiner Entwicklung schnell weitergeimpft wird. Auch diese Beobachtung ist nach meinen eigenen Erfahrungen wohl allgemein als zutreffend anzusehen. Ebeling, der im Anschluß an Untersuchungen von Uhlenhuth und Weidanz Impfungen von Tumoren in das Gehirn vornahm, berichtet, daß er dabei eine Virulenzsteigerung der Geschwulst von 7,3% Angangsziffer bis auf 100% beobachten konnte. Uhlenhuth und Seiffert nehmen an, daß die Virulenzsteigerung solcher in das Gehirn geimpfter Tumoren ebenso wie der im ersten Stadium ihrer Entwicklung weitergeimpften Tumoren dadurch bedingt ist, daß sie vor der Ausbildung der allgemeinen Abwehrreaktionen des Organismus und ihrer Einwirkung auf die Tumorzellen transplantiert werden.

Auf der anderen Seite gibt es eine Reihe von Experimenten, welche die Tatsache einer künstlichen Virulenzverringering der Tumorzellen durch chemische oder physikalische Eingriffe erweisen. In neuerer Zeit haben das besonders Versuche von Caspari, Ascoli, Chambers, Scott und Russ u. a. dargetan.

Endlich sei erwähnt, daß die Virulenz der Tumoren auch je nach der Art der Impfung, ob subcutan, intraperitoneal oder intravenös, und auch bei der Transplantation in die verschiedenen Organe sehr großen Schwankungen unterworfen ist. Wir haben darauf schon an anderer Stelle hingewiesen. Es kommen dabei ersichtlich noch örtliche Verschiedenheiten der Organ- und Gewebsresistenz in Frage, die neben den allgemeinen Immunitätsreaktionen im Körper von Bedeutung sind.

Jensen und Ehrlich-Apolant haben, wie schon erwähnt, den Nachweis erbracht, daß nach einer Impfung mit avirulentem Tumormaterial eine nachfolgende Impfung mit einem sehr bösartigen Tumorstamm negativ bleibt. Diese Angaben sind durch fast alle weiteren Untersuchungen bestätigt worden, aber es zeigte sich, daß der Grad der Immunität in weiten Grenzen schwanken kann. Das ist offenbar von sehr verschiedenen Faktoren, insbesondere von der Biologie der verimpften Tumoren abhängig. So hat z. B. Woglom an dem großen, ihm zur Verfügung stehenden Tumormaterial in demselben Laboratorium so verschiedene Ergebnisse feststellen können wie andere Forscher in verschiedenen Laboratorien gefunden haben (Caspari). Das veranlaßt Caspari, von einer absoluten Immunität zu sprechen, wenn die Abwehrkräfte des Körpers nach der ersten Impfung ausreichen, das Angehen des 2. Tumors gänzlich zu verhindern. Dagegen liegt nur eine relative Immunität vor, wenn sie dazu nicht ausreicht. Dabei kann das Wachstum der Tumoren gehemmt sein oder die Tumoren bleiben klein und werden früh nekrotisch. Oder es kann wohl auch die Zahl der positiven Impfungen verringert, aber nicht völlig gleich Null sein, wie ich ergänzen möchte. In anderen Fällen wächst, wie Caspari weiter ausführt, der Tumor zunächst sehr langsam, dann aber erreicht er die gleiche Wachstumsintensität wie die Kontrolltumoren. Aber das Tier erträgt dieses Wachstum sehr viel länger als unter gewöhnlichen Umständen, und so erreicht die Geschwulst oft eine ganz enorme Größe. Ich habe diese Formen der relativen Immunität ebenfalls beobachtet und ich stimme auch der Deutung des zuletzt beschriebenen Vorgangs als einer Hypersensibilität durchaus bei. Sie tritt ein nach Vorbehandlung mit Substanzen, die eigentlich immunisieren sollten. Bashford, Murray und Haaland haben nach Vorimpfung von artfremden Tumorzellen, die nach Moreschi, Apolant und C. Lewin immunisieren, im Gegenteil eine Hypersensibilität, also eine Verminderung der Tumorimmunität gesehen. Wir wissen aber heute, daß Überempfindlichkeit auch eine Immunitätsreaktion ist, und ich habe gerade für die Tumorimmunität schon 1911 auf diese Zusammenhänge von Immunität und Überempfindlichkeit hingewiesen (*Zeitschr. f. Krebsf.* 9, S. 354). So haben v. Gierke und ich auch nach schnell hintereinander erfolgten mehrfachen Impfungen eine Begünstigung des Tumorwachstums gesehen und Flexner und Jobling beschrieben eine Wachstumsbegünstigung auch durch Vorimpfung von Tumorzellen, die auf 56° erhitzt waren, also ein künstlich geschwächtes Zellmaterial, das eher immunisieren, d. h. vor der 2. Impfung schützen sollte. Für die Vorimpfung von artfremden Tumormaterial ist nach Moreschi eine Immunität oder eine Begünstigung der nachfolgenden Impfung zweifellos von dem Zeitintervall beider Impfungen abhängig und so erklärt sich das abweichende Resultat von Bashford und seinen Mitarbeitern. Ich habe ebenfalls die Abhängigkeit der Impfesultate von dem Zeitintervall bei Vorimpfung von art-

fremdem Tumormaterial beobachten können. Liegen nur wenige Tage (4—6) zwischen Vor- und Nachimpfung, dann sah ich einen beschleunigenden, bei 14—16 Tagen Zeitintervall aber einen hemmenden Einfluß durch den vorgeimpften artfremden Tumor.

Für die Frage des Wesens der Geschwulstimmunität sind gerade diese Beobachtungen von erheblicher Bedeutung. Man hat zunächst angenommen, daß es sich bei der Geschwulstimmunität um streng spezifische Immunitätsvorgänge handelt, die sich gegen eine besondere Art von Körperzellen, eben die Tumorzellen, richten. Zu dieser Anschauung trug insbesondere die Arbeit von v. Dungern bei, in der er über die Herstellung eines spezifischen, gegen Flimmerzellen gerichteten Serums berichtete. Diese Arbeit von v. Dungern ist die Grundlage geworden für die Versuche, spezifische Sera gegen Krebszellen herzustellen oder durch aktive Immunisierung die Tumorzellen im Körper zu vernichten durch Vorbehandlung mit mehr oder weniger verändertem Tumorzellenmaterial, z. B. autolytierten Tumoren (F. Blumenthal, Fichera, C. Lewin, Keysser, Lunckenbein, Pflaumer, Stämmler u. a.). Auch ich habe zunächst an spezifische Immunitätsvorgänge gedacht, wenn ich nach Injektion von Ascites oder Pleuraexsudat deutliche Heilungseffekte bei malignen Tumoren von Menschen beschrieb. Auffällig war mir allerdings schon die Immunität nach artfremdem Tumormaterial bei Tieren erschienen, die ich zuerst beschrieb, und ich habe in der schon zitierten Arbeit, lange bevor wir von unspezifischer Immunität zu sprechen gewohnt waren, gemeint: „Wir könnten uns sehr wohl vorstellen, daß die durch Injektion von fremden Tumorzellen sich bildenden Antikörper auch gegen arteigene Tumorzellen wirksam werden, daß also auch Isocytolysine gegen die Zellen des arteigenen Tumors sich bilden.“

Wenn nicht damals vor der Begründung der Lehre von der unspezifischen Immunität besonders durch Weichardt unser Blick vollkommen befangen gewesen wäre in der Vorstellung lediglich spezifischer Immunitätsreaktionen, so hätte uns eigentlich auffallen müssen, daß Ehrlich-Apolant schon in ihren ersten Arbeiten das Bestehen absolut unspezifischer Immunitätsvorgänge bei den malignen Geschwülsten nachgewiesen haben. Sie nannten es eine Panimmunität, daß sie Immunitätsbeziehungen von Carcinom, Sarkom und Chondrom, drei in ihrem Wesen ganz verschiedene Tumoren, beobachteten. Apolant hebt ausdrücklich hervor, daß die Krebsimmunität nach Vorimpfung von Sarkom und Chondrom und vice versa „nicht streng spezifisch“ ist. Wir haben dann gesehen, daß diese „nicht spezifische Panimmunität“ noch viel weitere Grenzen hat. Es wurde festgestellt, daß durch Injektion von Blutkörperchen (Bashford, C. Lewin) von Embryonalzellen (Schöne, C. Lewin) von Milz (Bridré, Borrel, Lewin, Biach-Weltmann), von Leber, von lactierendem Mammagewebe (Moreschi), kurz mit allen normalen Geweben und Körperzellen eine Immunität gegen sämtliche maligne Tumoren in gleicher Weise sich schaffen läßt, und Orth hat in einer Diskussionsbemerkung zu einem Vortrage von mir in der Berl. med. Gesellschaft 1907 aus diesen Tatsachen denn auch den Schluß gezogen, daß alle diese Immunitätserscheinungen bei malignen Geschwülsten nichts Spezifisches an sich haben, daß vielmehr die immunisierende Fähigkeit allen Körperzellen untereinander zukommt. Daß aber auch durch Vorimpfung von artfremden Tumoren Immunitätsvorgänge gegen die nachfolgende Transplantation einer arteigenen

Geschwulst auftreten können, habe ich bereits erwähnt. Gleich Moreschi und Apolant hat auch J. Levin und in geringerem Grade auch Caspari sie beobachtet. Ich kann also Uhlenhuth-Seiffert nicht beitreten, wenn sie die Artspezifität der vorgeimpften Tumorzellen als wesentlich für das Zustandekommen von Immunitätsreaktionen hinstellen. Daß der Grad der Immunität infolge der Artverschiedenheit der vorgeimpften Zellen geringer ist als bei artgleichen Zellen, mag wohl zutreffen, ändert aber nichts an der prinzipiellen Wertung der Vorgänge. Die geringere immunisatorische Fähigkeit artfremder Tumoren ließe sich auch dadurch erklären, daß diese artfremden Tumoren für die geimpften Tiere nicht virulent, d. h. nicht transplantabel sind. Es scheint nach Caspari nämlich die immunisierende Fähigkeit eines ergebnislos überimpften Tumors um so größer zu sein, je größer die Virulenz des Tumors für das betreffende Tier ist. Diese Anschauung wird auch von Uhlenhuth und Seiffert vertreten. Sie stützen ihre Meinung auf Versuche von Fleischer, Corson-White und Loeb, von Nather u. a., welche beobachteten, daß ein virulenter Tumor das Angehen eines nachgeimpften, schwächer virulenten Tumors verhindert, nicht aber umgekehrt. Nun sind freilich die ersten grundlegenden Versuche von Ehrlich und Apolant mit der Vorimpfung eines von Natur sehr wenig virulenten Tumormaterials angestellt worden und es ist dabei mit dem hämorrhagischen Mäusecarcinom eine fast absolute Immunität erreicht worden, die auch Bashford und v. Gierke bestätigten. Caspari, der diese Versuche von Ehrlich-Apolant wiederholte, fand aber ein sehr viel schlechteres Resultat der Immunisierung mit dem hämorrhagischen Mäusekrebs, und er schließt daraus, daß dabei die Virulenz auch des nachgeimpften Tumors von wesentlicher Bedeutung ist. Je virulenter der nachgeimpfte Tumor ist, der z. B. in den Versuchen Casparis durch 430 Tierpassagen gegangen ist, um so weniger groß wird dann offenbar der Grad der Immunisierung durch den vorgeimpften Tumor. Jedenfalls sind die Angaben von Ehrlich-Apolant nicht so absolut zu bewerten wie es zuerst erschien, so daß etwa dadurch die Beweiskraft der Angaben neuerer Untersucher angezweifelt werden könnte, die die Virulenz des vorgeimpften Tumors für den Grad der damit zu erzielenden Immunität als sehr wesentlich hinstellen. So hat sich z. B. gezeigt, daß die Immunisierung mit künstlich abgeschwächten Tumorzellen schlechtere Resultate gibt als die mit vollvirulenten malignen Zellen. Ich habe in früheren Versuchen feststellen können, daß durch Erhitzung von Tumorzellen ihre immunisatorische Kraft erlischt, und auch durch autolytierte Zellen läßt sich eine Immunität nicht erzielen, wenn die Injektion des Materials vor der Impfung mit virulenten Tumorzellen erfolgt. Dasselbe hat auch schon Haaland gefunden.

J. Levin berichtet freilich, daß er auch mit autolytischem Zellmaterial (Leber) noch immunisieren konnte. Königsfeld gibt an, daß er mit getrocknetem Tumorpulver weitgehend Immunisierung erzielte, und Caspari schließt daraus, daß zur Immunisierung also nicht notwendig lebende Zellen verwendet werden müssen. Es brauchen nur chemische Substanzen im Körper zu wirken, welche bei der Nekrose von Zellen entstehen und dadurch direkt oder indirekt Abwehrleistungen des Körpers hervorrufen. Er selbst konnte mit nekrotischem Material, das er 1—1 $\frac{1}{4}$  Stunde auf 56—59° erhitzte, noch deutliche Immunitätserscheinungen hervorrufen. Allerdings blieb die Immunität hinter der mit lebenden

Zellen erzielten Schutzwirkung erheblich zurück. Kepinow hat sogar mit gekochten Tumorzellen gegen das Jenseitsarkom noch deutliche Immunität erzielen können. Uhlenhuth, Händel und Steffenhagen haben ebenso wie Caspari und schon früher Daels mit nekrotischem Tumormaterial immunisieren können. Aber Uhlenhuth und Seiffert schließen aus diesen wie aus Casparis Versuchen, daß das nekrotische Zellmaterial immer noch lebende Zellen enthalten haben kann und daß also die Hervorrufung einer Immunität doch nur eine Funktion lebender Zellen ist. Auch die Versuche von Königsfeld sind kein ausreichender Beweis gegen diese Anschauung. Königsfeld zerquetschte sein Tumormaterial auf einer Glasplatte und trocknete es teils bei Zimmertemperatur, teils im Vacuum einen Tag lang. Uhlenhuth und Seiffert äußern also Zweifel, ob wirklich alle lebenden Zellen in diesem Pulver abgetötet gewesen sind. Die Angaben von Kepinow bewerten sie als eine einzig dastehende Beobachtung nicht sehr hoch. Rondoni z. B. betont, daß erhitztes Tumormaterial nicht mehr immunisiert. Es ist in der Tat sehr schwer, die Anwesenheit von lebenden Zellen in dem nekrotischen, erhitzten oder gekochten Tumormaterial mit Sicherheit auszuschließen. Hat doch Caspari selbst durch Erhitzung von Tumorzellen eine Viertelstunde bei  $59^{\circ}$  und auch nach dem Kochen von 3 Minuten Dauer die Transplantationsfähigkeit von Geschwulstzellen nicht vernichten können. Er verweist selbst auf die Tatsache, daß auch nach Erhitzen 1 Stunde lang bei  $50^{\circ}$  Chondromzellen nach Ehrlich noch transplantationsfähig sind und daß also der Grad der Hitzeempfindlichkeit bei den verschiedenen Tumoren außerordentlich schwanken kann.

Wenn aber auch nur wenige Zellen im nekrotischen Tumormaterial am Leben sind, so müßten sie nach dem, was ich bereits ausgeführt habe, vollkommen ausreichen, um Abwehrreaktionen im Organismus auszulösen. Es erscheint mir also in der Tat notwendig, noch weitere Versuche anzustellen, um darüber Klarheit zu schaffen, ob absolut zellfreies nekrotisches Gewebe von Tumoren Immunitätserscheinungen hervorruft. Sicher ist, daß künstliche Abschwächung der Virulenz von Tumorzellen durch Bestrahlung mit Röntgen oder Radium zwar noch deutliche Immunitätseffekte erkennen läßt, daß aber doch der Grad dieser Immunität vermindert erscheint. Solche Versuche haben Chambers, Scott und Ruß mit Röntgenbestrahlung, Wedd, Morson und Russ mit Radium angestellt. Die letzteren Autoren geben nun ausdrücklich an, daß durch zu starke Radiumbestrahlung abgetötete Zellen die Fähigkeit zu immunisieren vollkommen einbüßen. Dennoch aber ist die Frage damit nicht entschieden. Denn ganz zweifelsohne gibt es eine Reihe von Beobachtungen, die über Immunitätsreaktionen nach Injektion von absolut zellfreiem Material berichten. So hat Nakahara durch intraperitoneale Injektion von Olivenöl eine deutliche Immunisierung gegen Tumorimpfungen bei Mäusen erzielen können. Auch durch Ölsäure war der gleiche Effekt zu erzielen. Wenn ein Tumor sich trotzdem entwickelt hat, so zeigte sich nach operativer Entfernung der Geschwulst gegenüber nicht behandelten Tieren eine Verminderung der Zahl der Rezidive, eine Herabsetzung der Bildung primärer Tumoren an anderen Körperstellen sowie eine Beschränkung der Metastasenbildung. Nach intraperitonealer Injektion von Ölsäuren ließen sich die Tumoren so behandelte Tiere sehr erheblich viel schlechter auf andere Körperstellen verimpfen als bei den nicht behandelten

Tumortieren. Lecloux sah nach lokaler Anwendung von Fettsäureverbindungen (ölsaures Natron, Stearin-Oleinsäure, ölsaures und stearinsaures Eisen oder Kobalt) eine Verhinderung der Teerkrebsentstehung, auch wenn diese Substanzen intraperitoneal vorher injiziert wurden. Ich selbst habe Immunisierungsversuche mit verschiedenen chemischen Substanzen beschrieben, bei denen ich Caseosan, Yatren, Yatrencasein, Silacid (ein kolloidales Siliciumpräparat) und endlich nucleinsaures Natrium injizierte.

Ich ging dabei gewöhnlich so vor, daß ich in einer Versuchsserie 8—14 Tage vor der Impfung mit Injektion von Caseosan, Yatrencasein, Yatren, Silacid und zuletzt von nucleinsaurem Natrium begann und dann den Tumor impfte. In einer 2. Versuchsreihe impfte ich den Tumor und injizierte gleichzeitig 1—2 Wochen lang eines der erwähnten Mittel.

Bei dieser Versuchsanordnung gelang es mir, einen unzweifelhaften Schutz gegen die Tumoringpfung herbeizuführen, am meisten mit nucleinsaurem Natron, dann mit Caseosan und Yatrencasein, weniger, aber immerhin noch deutlich, mit Yatren und Silacid.

Die gewöhnliche Dosis, die ich injizierte, war von Caseosan bei Mäusen 0,1—0,2, bei Ratten die doppelte Dosis, von Yatrencasein 0,2—0,4 der starken Lösung, von Yatren von 0,5—1,0 einer 10 proz. Lösung, von Silacid 0,2—0,4 ccm. Von nucleinsaurem Natron  $\frac{1}{2}$ —1 ccm einer 2 proz. Lösung.

Aus den zahlreichen Versuchen möchte ich nur folgende anführen:

I. Versuch. Vorbehandlung mit Caseosan. Tumor F.

Ergebnis: Nach 3 Wochen unter 20 lebenden Versuchstieren 2 Tumoren = 10%.  
Unter den Kontrolltieren 17 Tumoren unter 22 Tieren = 77 $\frac{1}{3}$ %.

II. Versuch. Nachbehandlung mit Caseosan. Tumor F.

Unter 22 lebenden Tieren des Versuchs 5 Tumoren = 22 $\frac{3}{4}$ %—  
Nach 3 Wochen: Unter 22 lebenden Tieren des Versuchs 5 Tumoren = 22 $\frac{3}{4}$ %.  
„ 24 „ „ der Kontrolle 13 „ = 54%.

III. Versuch. Vorbehandlung mit Yatrencasein.

Nach 3 Wochen: 18 Versuchstiere mit 4 Tumoren = 23 $\frac{1}{3}$ %.  
20 Kontrolltiere „ 12 „ = 60%.

IV. Versuch. Nachbehandlung mit Yatrencasein.

Nach 3 Wochen: 16 Versuchstiere mit 3 Tumoren = 18 $\frac{3}{4}$ %.  
22 Kontrolltiere „ 10 „ = 45,5%.

Endlich gebe ich noch die mit nucleinsaurem Natron bei einem Rattencarcinom und einem Mäusesarkom erzielten Ergebnisse.

V. Versuch. Vorbehandlung mit Nucleinsäure (Rattencarcinom).

Nach 4 Wochen: Von 15 Versuchstieren 3 Tumoren = 33 $\frac{1}{3}$ %.  
„ 23 Kontrolltieren 19 „ = 83%.

VI. Versuch. Mäusesarkom. Nachbehandlung.

Nach 3 Wochen: Versuch 19 Tiere, davon 5 Tumoren = 26 $\frac{1}{3}$ %.  
Kontrolle 18 „ „ 10 „ = 55,5%.

Endlich möchte ich noch einen besonders bemerkenswerten Versuch hervorheben.

Es wurden 25 Mäuse mit Nucleinsäure in üblicher Weise vorbehandelt und dann geimpft.

3 Wochen nach der Impfung zeigten 21 Kontrolltiere ein außerordentlich starkes Wachstum der Tumoren. Von 21 Tieren waren nur 4 refraktär.

Bei den geimpften Tieren hatten sich gleich 8 Tage nach der Impfung weiche Stränge unter der Haut nachweisen lassen, die allmählich immer mehr zurückgingen und zuletzt sämtlich verschwanden. 4 Wochen nach der Impfung war bei 20 Tieren kein einziger Tumor mehr nachweisbar. Die weichen Stränge zeigten sich mikroskopisch zusammengesetzt aus Detritusmassen, massenhaften Lymphocyten, umgeben von einer bindegewebigen Wucherung als Kapsel. Es war also eine Immunität von 100% aller vorbehandelten Tiere erzielt worden.

Hier konnte also klar die Einwanderung von massenhaften Lymphocyten in den mit Tumormaterial gefüllten Stichkanal der Impfung nachgewiesen werden, wodurch es zum Untergang der Tumorzellen kam, während die Tumoren der Kontrolltiere in üblicher Weise und in der bekannten Form sich entwickelten.

Damit war mir also der Beweis geglückt, daß es gelingt, mit unspezifischen zellfreien Substanzen eine Unterdrückung bzw. Hemmung der Tumorentwicklung herbeizuführen, in besonders hohem Grade dann, wenn die Injektion vor der Impfung erfolgte, in weniger ausgeprägter Weise aber auch im unmittelbaren Anschluß an die Impfung.

Nach diesen Beobachtungen wäre es durchaus möglich, daß durch zellfreies Material, also auch durch nekrotische Tumormassen ein immunisatorischer Effekt erzielt werden kann. Die Zusammenhänge zwischen allen diesen so sehr differierenden Beobachtungen, von denen die einen die Anwesenheit lebender Zellen als Voraussetzung der Immunisierung betrachten, die andern aber auch nicht-belebte Substanzen ohne lebende Zellen als wirksam erkennen lassen, ergeben sich von selbst, wenn wir sehen, daß auch durch rein physikalische Einwirkungen Immunitätsvorgänge gegen maligne Geschwülste hervorgerufen werden können.

Von Murphy und seinen Mitarbeitern Maisin, Sturm, Morton, Hussey, Nakahara, von Chambers, Scott, Russ, dann auch von Caspari, Kok und Vorländer sind nämlich eine Reihe von Arbeiten erschienen, welche zeigen, daß Tiere, die mit kleinen Dosen von Röntgenstrahlen vorbehandelt werden, gegen eine nachfolgende Tumoringpfung weitgehend immunisiert werden können.

Murphy und seine Mitarbeiter fanden, wenn sie eine Hautstelle mit 1 Erythemdosis bestrahlten und hier ein Carcinom implantierten, daß der Tumor in 71% nicht anging, während an den unbestrahlten Stellen 83% erfolgreich geimpft werden konnten. Bestrahlten sie den an der nichtbestrahlten Stelle gewachsenen Tumor, nachdem er eine gewisse Größe erreicht hatte, in vivo, so gingen die Tumoren in 76% zurück. Exstirpierten sie aber den Tumor und bestrahlten ihn in vitro mit der gleichen Röntgendosis, so ließ er sich doch in 96% wieder erfolgreich implantieren und wuchs ungestört. Bestrahlten sie den Tumor mit der umgebenden Haut in vivo, so gingen die Tumoren in 76% zurück. Bestrahlten sie den gleichen Tumor mit gleicher Dosis nach der Exstirpation in vitro und impften ihn dann weiter, so geht er in 96% an.

Auch bei Spontanumoren zeigte sich dasselbe Bild. Implantierten sie den exstirpierten Tumor in die Schenkelbeuge einer Seite, die vorher bestrahlt worden war, so ging er hier in 28,6% an, dagegen wuchs er, auf die nichtbestrahlte Haut des anderen Schenkels implantiert, in 83,6% ungestört. Der gleiche Versuch mit Impftumoren ergab in der vorher bestrahlten Leistenbeuge bei intracutaner Impfung 8 Tage nach der Bestrahlung nur geringes Wachstum des Tumors



und eine Angangsziffer von 33—44%, während die Tumoren der unbestrahlten Seite in 90—100% angingen. Dabei ist das Zeitintervall zwischen Bestrahlung und Impfung von großer Bedeutung. Die sofort nach der Bestrahlung ausgeführte Impfung zeigt meist nur geringe Störung des Wachstums, erst 7 Tage nach der Bestrahlung macht sich eine größere Widerstandskraft des Organismus gegen die Impfung geltend. Auch nach Bestrahlung des Rückens zeigte eine Impfung in die linke Leistenbeuge eine größere Immunität, bis zu 75%, gegenüber den nichtbestrahlten Kontrolltieren (nur bis 40%). Caspari bestrahlte Mäuse in toto bei 180 Kilovolt Spannung, 2,5 Milliampere Stromstärke, 30 cm Fokalabstand und Filterung 0,5 Cn + 1,0 Alum., also mit der Dosierung, wie sie die moderne Röntgentherapie mit harter Strahlung anwendet. Die Dauer dieser Bestrahlung war nur 15 Sekunden. Bei Impfung nach mehreren Wochen zeigt sich bei diesen Tieren eine ausgesprochene Immunität. In keinem einzigen Falle wurden Immunisierungserscheinungen vermißt. Murphy und Morton extirpierten Spontanumoren von Mäusen und bestrahlten dann das ganze Tier mit einer Röntgenreizdosis. Von 52 bestrahlten Tieren waren 26 gegen die Reinokulation ihres Tumors immun, von 29 nichtbestrahlten Tieren aber nur ein einziges. Russ, Chambers, Scott und Mottram fanden nach wiederholter Totalbestrahlung von 12 Sekunden Dauer mit ungefilterten Röntgenstrahlen bei Ratten eine Immunität gegen das Jensensarkom. Sie war nur gering bei Impfungen 11 Tage nach der Bestrahlung, am größten 40 Tage nach der Vorbestrahlung. Caspari setzte Mäuse in Kammern, deren Luft per Liter mit 200—500 Macheeinheiten Radiumemanation gesättigt wurde. Die Mäuse blieben täglich 1—2 Stunden in diesem Emanatorium und wurden dann mit einem virulenten Tumor geimpft. Wurden die geimpften Tiere nicht mehr weiter der Radiumwirkung ausgesetzt, so zeigten sie gegenüber den Kontrolltieren eine zwar nicht sehr ausgeprägte, aber doch durchaus deutliche relative Immunität. Wurden aber die vorbehandelten Tiere auch nach der Impfung noch in das Emanatorium gesetzt, so zeigte sich ein sehr schlechtes Wachstum der Tumoren. Tiere, die nicht vorbehandelt waren und nach der Impfung die Radiumemanation einatmeten, zeigten eher eine Wachstumsbeschleunigung der Geschwülste. Zur Erzeugung der Immunität erwies sich aber nach Murphy, Nakahara und Sturm auch trockene Hitze, längere Zeit hindurch vor der Impfung angewendet, von erheblicher Wirkung. Durch Anbringen elektrischer Lampen in Käfigen und Erwärmung der Luft auf 55—63° täglich 5 Minuten lang konnten sie bei Tieren, die unmittelbar nachher geimpft wurden, in 30—40% eine deutliche Immunität nachweisen, nach 7 Tagen war die Immunität 55—60%, sehr viel ausgesprochener als selbst im gleichen Zeitraum nach einer Bestrahlung, wo sie nur 10—50% betrug.

Die Immunisierung mit Röntgen, Radium oder Hitze zeigt insofern Ähnlichkeit, als sie, wie Kok und Vorländer sowie Caspari in Übereinstimmung mit Murphy und seinen Mitarbeitern zeigen, nach einer gewissen Latenzzeit auftritt, dann einen Höhepunkt erreicht und schließlich wieder mehr oder minder rasch verschwindet. Kok und Vorländer legen Gewicht noch auf die allgemeine Bestrahlung, ebenso wie Caspari, während die amerikanischen Autoren lokale Röntgenapplikation im allgemeinen vorziehen, obwohl auch sie, wie wir gesehen haben, durch allgemeine Einwirkungen (Bestrahlung des Rückens und nachherige Impfung in die Leistenbeuge, Erhitzung der Atemluft usw.)

Immunitätserscheinungen erzielt haben. Bei diesen immunisatorischen physikalischen Maßnahmen hat nun Caspari besonders gezeigt, daß die mikroskopischen Bilder fast vollkommen übereinstimmen mit den Veränderungen, die Bashford, Murray und Cramer bei der Spontanheilung von Tumoren beschrieben haben: Gewaltige Bindegewebszüge sind in die Tumoren hineingewuchert, haben die einzelnen Zellnester auseinandergesprengt, junge Fibroblasten dringen in die einzelnen Krebsnester, die Krebszellen selbst sind blaß, zeigen Karyorrhexie, Vakuolisierung, an manchen Stellen Kernpyknose, ein Bild, das wir auch als die Folgen direkter Tumorbestrahlung mit starken Röntgen- oder Radiumdosen kennen, und sie schließen daraus, daß die bei den therapeutischen Röntgenbestrahlungen beobachteten Zerstörungen des Krebsgewebes nicht durch örtliche Einwirkungen, sondern durch allgemeine Abwehrleistungen des Gesamtorganismus (Bindegewebswucherungen usw.) hervorgerufen werden. Diese Frage steht ja zur Zeit im Brennpunkt der Erörterungen über die Strahlenwirkung (namentlich M. Fränkel, Opitz, Heimann vertreten sie). Murphy hebt hervor, daß die biologische Immunisierung, insbesondere die durch arteigene Gewebe, in den anatomischen Veränderungen, die sie bewirkt, absolut denjenigen gleicht, die durch physikalische Methoden erzielt werden. Bei beiden tritt ferner die Immunität übereinstimmend nach einer mehrtägigen Latenzzeit auf und ist am ausgeprägtesten zwischen dem 7. und 10. Tage. Es ist also biologische und physikalische Immunisierung letzten Endes der gleiche Vorgang. Das suchen Murphy und seine Mitarbeiter durch weitere Versuche zu erweisen. Sie konnten Mäuse durch Vorimpfung mit Rattenblut gegen eine nachfolgende Impfung von Tumor + Rattenblut gegen einen virulenten Tumor immunisieren. Die Geschwulst ging dann nur in 40–60% an, während bei der Impfung des Tumors allein ohne Blutzusatz 90–100% positive Impfung sich erzielen läßt. Uhlenhuth und Seiffert betonen, daß also der Organismus durch die parenterale Zufuhr zellhaltigen Materials in die Lage versetzt wird, auf die abermalige Zufuhr von Zellen gleicher Artspezifität mit einer kräftigen Abwehrreaktion zu antworten, welche ihrerseits die gleichzeitig eingeführten Tumorzellen zerstören. Dieselben Kräfte, welche die mit Rattenblut vorbehandelte Maus gegen Rattenblutzellen aufbringt, um sie zu zerstören, sind dann auch imstande, die gleichzeitig eingimpften Tumorzellen zu vernichten, also Immunitätsreaktionen gegen maligne Tumorzellen auszulösen. D'Agata zeigte im übrigen, daß auch durch Sporotrichoseimpfung ins Peritoneum die Tiere gegen eine nachherige Carcinomimpfung immunisiert werden können, wie ja auch schon Daels und Deleuze über ähnliche Versuche mit Spirillen berichtet haben. Sie konnten zeigen, daß nach der Impfung mit Spirillen die Immunität gegen eine nachfolgende Krebsimpfung dann besonders stark in die Erscheinung tritt, wenn im Blute Abwehrstoffe gegen die Spirilleninfektion kreisen, was ungefähr zwischen dem 9. und 25. Tage nach der Spirilleninfektion der Fall ist. Hier werden also durch die von Mikroorganismen hervorgerufenen Immunitätsreaktionen auch gegen Tumorzellen gerichtete Leistungen des Körpers ausgelöst. So kommen wir zum Kernpunkt des Problems der Erklärung des Wesens der Tumorimmunität.

Wir haben schon darauf hingewiesen, daß angeborene und erworbene Immunität von den meisten Autoren als verschiedene Vorgänge angesehen worden sind. Die angeborene Immunität insbesondere hat Ehrlich als *Atrepsie* bezeichnet,

indem er sie auffaßte als einen Mangel an spezifischen Nährstoffen, die im art-eigenen und noch mehr im artfremden Organismus den Tumorzellen eine Entwicklung unmöglich machen. Diese Lehre von der atreptischen Immunität ist durch eine Reihe von neueren Experimenten nicht gestützt worden. Bashford und Russel zeigten, daß nach der Impfung eines Mäusetumors auf die Ratte, bekanntlich ein grundlegendes Experiment für die Lehre von der Atrepsie, eine nach dem Verschwinden des geimpften Tumors vorgenommene erneute Impfung überhaupt nicht angeht, obwohl doch, wie Uhlenhuth und Seiffert zutreffend bemerken, auch der 2. Tumor seine spezifischen Nährstoffe von der Maus ebenso mitbringt wie der erste. Hier müssen also Immunitätsvorgänge wirksam sein. Cuénot und Mercier impften immunisierte Mäuse gegen ein Carcinom, impften dann mit einem virulenten Tumor und transplantierten diesen nachgeimpften Tumor am 4. Tage auf normale Mäuse. Der Tumor ging hier nicht an, war also im immunisierten Tiere in seiner Virulenz geschädigt worden. Haaland konnte Spontantumoren nach der Exstirpation auf andere Tiere nicht übertragen, wohl aber gelang die Rückimpfung auf das Tier selbst. Aschoff, Hirschfeld, Lubarsch u. a. haben durch Quetschung, Massage usw. Tumoren vollkommen zum Verschwinden gebracht. Man hätte eher glauben müssen, daß durch Verkleinerung des Tumors der zurückbleibende Teil mehr spezifische Nährstoffe zur Verfügung haben mußte. Endlich ist die von Uhlenhuth, Händel und Steffenhagen nachgewiesene Operationsimmunität, die Meidner, J. Levin u. a. gegenüber Apolant bestätigt haben, ein Beweis gegen die atreptische Immunität. Entfernt man nämlich einen Tumor unvollkommen, so wächst der zurückgebliebene Rest aufs neue mit verstärkter Intensität. Auch spontan entstandene Tumoren (Teercarcinome) zeigen, wie namentlich von Mandl und Stöhr beobachtet wurde, nach dem Anoperieren ein verstärktes Wachstum. Uhlenhuth und Seiffert vergleichen diese Verstärkung des Tumorwachstums mit der Beobachtung von Lipschütz und Pentimalli, die im Granulationsgewebe eine besonders günstige Entwicklung von Teergeschwülsten beschrieben haben. Wird aber der Tumor restlos durch Operation beseitigt, so sind die Tiere, wie Uhlenhuth und seine Mitarbeiter, ebenso wie Meidner u. a. gezeigt haben, immun geworden, es wächst kein Rezidiv. Auch das kann nur durch Ausbildung eines Immunitätszustandes erklärt werden. Die atreptische Immunität sollte namentlich die Tatsache erklären, daß Metastasen nicht zur Entwicklung gelangen, wenn der primäre Tumor besonders bösartig wächst und damit den Tochtergeschwülsten das zu ihrer Ernährung notwendige Material entzieht. Es gibt aber nur vereinzelte Beobachtungen am Tier, die für eine solche Auffassung sprechen. Kitain hat auch beim Menschen die Entwicklung der Metastasen mit solchen atreptischen Vorgängen erklären wollen. Je größer der Primärtumor, desto geringer soll die Ausbildung der Metastasen sein. Aber es sprechen doch sehr viele entgegengesetzte Erfahrungen auch hier gegen die Atrepsie, und man muß wohl annehmen, daß die Lehre von der atreptischen Immunität gesicherter Grundlagen entbehrt. Für die erworbene Immunität ist von Ehrlich eine Erklärung nie versucht worden, er hat nur immer betont, daß hier eine atreptische Immunität nicht in Frage kommt. Daß bei der erworbenen Immunität Antikörper im Blute sich bilden, ist nicht erwiesen. Zwar habe ich selbst nach Injektionen von Serum von Nullerratten, wie schon früher Baeslack und Clowes, 14 Tage

nach dem Verschwinden des Tumors bei Ratten große Tumoren wieder zurückgehen sehen, und auch das Serum von Kranken, bei denen der Tumor durch Bestrahlung entfernt worden war, zeigte wiederholt eine eindrucksvolle therapeutische Wirksamkeit, wenn ich es bei Tumorkranken injizierte. Sokoloff berichtet, daß das Serum von Kaninchen nach der Injektion des Blutes radiumbehandelter Krebskranker carcinolytische Eigenschaften gewinnt. Vorländer sah nach Vorbehandlung von Ziegen mit Mäusekrebs nach der Injektion dieses Ziegen-serums bei Krebsmäusen zunächst Wachstumsstillstand und Rückbildung des Tumors. Dann freilich trat sogar wieder eine Wachstumsbeschleunigung des Tumors auf. Ransohoff injizierte Meerschweinchen das Serum von krebserkrankten Menschen, die Kontrolltiere erhielten normales Serum eingespritzt. Wenn er nun nachher beiden Serien 5 ccm Serum von Krebskranken ins Peritoneum spritzte, so zeigten die mit normalem Serum vorbehandelten Tiere eine deutliche Anaphylaxie, nicht aber die Tiere, die mit dem Krebsserum vorbehandelt waren. Injizierte er aber beiden Serien normales Serum, dann wurden beide anaphylaktisch. Auch die Injektion von Krebsgeschwulstmassen macht den gleichen Effekt. Also, so schließt Ransohoff, sind im Serum von Krebskranken besondere, von der Krebsgeschwulst stammende spezifische Gifte. Weil berichtet, daß Ratten nach intravenöser Injektion von Sarkomzellen multiple Lungentumoren bekommen, auch wenn sie schon subcutan erfolgreich geimpft waren. Wenn aber der subcutane Tumor sich zurückgebildet hat, dann gelingt es nicht, durch intravenöse Impfung Lungentumoren hervorzurufen. Alle solche Beobachtungen könnten für das Vorhandensein von Antikörpern im Serum sprechen. Aber niemals ist es geglückt, im Serum von immunen Tieren solche Antikörper einwandfrei nachzuweisen. Kross fand sogar nach der parabiotischen Vereinigung von resistenten und empfänglichen Tieren keinen Übergang der Immunität auf das empfängliche Tier, was eigentlich mit aller Sicherheit gegen die Anwesenheit von Immunkörpern im Blute spricht, während allerdings Rous beim gleichen Versuch zu einem entgegengesetzten Resultat kommt. Jedenfalls ist die Bildung von Antikörpern bei der Tumorimmunität nie einwandfrei bewiesen, und nur sehr vereinzelte Beobachtungen lassen sich in diesem Sinne verwerten.

Alle diese miteinander im Widerspruch stehenden Anschauungen über das Wesen der Tumorimmunität lassen sich nun am besten einheitlich erklären durch gleiche unspezifische Vorgänge, welche durch die verschiedenen Immunisierungsmethoden hervorgerufen werden.

Nach unseren früheren Ausführungen halten wir ebenso wie auch Uhlenhuth und Seiffert natürliche und erworbene Immunität für wesensgleiche Vorgänge. Beide sind Folgen von Reaktionen, die sich im Blute und im reticulo-endothelialen System abspielen. Daß der Milz eine große Aufgabe bei der Tumorimmunität zukommt, hat schon die Tatsache gezeigt, daß nach Borrel, Bridré, Apolant und C. Lewin gerade Milzzellen besonders stark Immunität gegen Tumoren erzeugen. Braunstein hat zuerst experimentell die Rolle der Milz bei der Tumorimmunität studiert, indem er Ratten- und Meerschweinchen die Milz exstirpierte und sie unmittelbar darauf mit Mäuse- und Menschenkrebs impfte. Während normale Ratten und Meerschweinchen am Leben bleiben, ebenso wie nachgeimpfte entmilzte Tiere, gehen splenektomierte Tiere nach der

Krebsimpfung zugrunde. Daraus schloß er, daß die Milz die Bildungsstätte der gegen die Tumorzellen gerichteten Schutzstoffe des Organismus ist. Injizierte er nun Tumoren 2—3 mal intraperitoneal Tumorzellen, entfernte dann die Milz und injizierte diese bei Krebsmäusen, so fand er Rückgang großer Carcinome bei den so behandelten Tieren. C. Lewin und Meidner konnten diese Beobachtungen weitgehend bestätigen, und auch Biach und Weltmann, Pribram und Osler u. a. sind zu ähnlichen Ergebnissen gelangt. Das Serum dieser Tiere aber zeigt nach Lewin und Meidner keine Heilwirkung. Wir nahmen daher seinerzeit an, daß durch die zerfallenden Tumorzellen die Milz des Tieres zu einer Antikörperbildung angeregt wird, über deren Natur wir uns damals freilich keine klaren Vorstellungen machen konnten.

Murphy und seine Mitarbeiter beschrieben eine Zunahme der Lymphocyten des Blutes und eine Hyperplasie des lymphoiden Gewebes in der Milz und in den Lymphknoten nach der Impfung von Carcinom bei Tieren, welche sich als immun erweisen. Die natürliche Immunität junger Tiere läßt sich andererseits nach Murphy und Tailor durch Röntgenbestrahlung, die zum Untergang der weißen Blutkörperchen führt, beseitigen. Auch die künstlich herbeigeführte Immunität der Tiere läßt sich wieder durch Röntgenbehandlung, wenn sie zu Aleukie führt, aufheben. Caspari hat die Immunität der Nulltiere in zahlreichen Fällen ebenfalls durch Röntgen beseitigen können. Die Entstehung der Immunität beruht also nach diesen Arbeiten auf der Vermehrung der weißen Blutkörperchen, besonders der Lymphocyten, welche durch alle geschilderten biologischen oder physikalischen Immunisierungsmethoden hervorgerufen wird. So habe ich ja auch durch nucleinsaures Natron, das bekanntlich Hyperleukocytose macht, bei Mäusen in 100% Immunität erzeugen können. Caspari spricht von der enormen Hyperleukocytose und insbesondere von der Lymphocytose, welche er bei künstlich mit Röntgenstrahlen immunisierten Mäusen beobachtet hat. Allerdings behauptet andererseits Prime, daß, wenn er bei Tieren mit Röntgenstrahlen eine starke Verminderung der Lymphocyten herbeiführte, die natürliche Immunität dieser Tiere nicht beeinträchtigt wird und Kollert weist darauf hin, daß die intraperitoneale Impfung mit Leichtigkeit bei allen Tieren gelingt, obwohl die Peritonealflüssigkeit doch besonders reich an Lymphocyten ist. Es ist daher wohl anzunehmen, daß weniger die Lymphocyten des Blutes als das gesamte reticulo-endotheliale System bei der Erzeugung der Tumormunität von ausschlaggebender Bedeutung ist, was neuerdings besonders von Vorländer betont wird.

Bei Caspari fanden wir die Beschreibung gewaltiger bindegewebiger Wucherungen in den Tumoren nach der Immunisierung. Auch Vorländer betont ihre Bedeutung und weist namentlich auf die zahlreichen Histiocyten hin, welchen bei der Vernichtung des Tumors eine wesentliche Aufgabe zukommt. Murphy und Nakahara beschrieben ungefähr die gleichen histologischen Vorgänge, wenn sie auch, wie Uhlenhuth und Seiffert meinen, Lymphocyten und Histiocyten nicht streng auseinanderhalten.

Im übrigen haben Bashford und Da Fano bereits früher die Stromareaktion histologisch geschildert, d. h. also die einzelnen cytologischen Vorgänge, welche beim Anwachsen oder bei der Rückbildung von Tumoren sich abspielen.

Alle diese histologischen Veränderungen sind die gleichen, welcher Art auch immer der zur künstlichen Immunisierung beschrittene Weg ist. Damit ist erwiesen, daß es sich in allen Fällen um nichtspezifische Vorgänge handelt. Caspari vertritt die Anschauung, daß alle Immunitätsvorgänge ausgelöst werden durch das Zugrundegehen von zellhaltigem Material, welches zur Immunisierung verwendet wird. Die dabei sich bildenden „Nekrohormone“ sind der Anreiz für den Organismus zu Abwehrleistungen, die den in den Körper eingedrungenen Feind, die Tumorzellen, vernichten sollen. So erklärt sich die bunte Mannigfaltigkeit der Immunisierungsmöglichkeiten. Entweder die Nekrohormone bilden sich direkt aus den zur Hervorbringung der Immunität in den Körper gebrachten Zellen verschiedenster Art, oder die Substanzen, die zellfrei sind, regen ebenso wie die Röntgen-Radiumstrahlen oder die Hitze die Produktion von massenhaften Lymphocyten an, durch deren Zerfall dann also die Nekrohormone gebildet werden, welche zur Immunisierung führen. Ich habe mich dieser Deutung von Caspari angeschlossen auf Grund eigener experimenteller Erfahrungen, die ich geschildert habe. So ließen sich also alle die verschiedenen zur Immunisierung führenden Prozeduren auf ein einheitliches Format bringen. Auch H. Sachs steht dieser Auffassung nahe. Chambers und Scott fanden z. B. wachstumshemmende Stoffe nach Bestrahlung, Autolysieren oder Formalineinwirkung der Tumorzellen. Dagegen äußern Uhlenhuth und Seiffert Bedenken, obwohl sie die Möglichkeit des Zustandekommens der Immunität durch Zellzerfall (Nekrohormone) keineswegs bestreiten. Caspari stützt seine Anschauungen auch auf eine Beobachtung von Kollé und Caan, wonach ein von ihnen intravenös geimpftes Sarkom der Maus niemals zum Angehen gebracht werden kann. Caspari schließt daraus, daß die Sarkomzellen zugrunde gehen und dadurch Nekrohormone entstehen, welche Immunität erzeugen. Uhlenhuth und Seiffert wenden dagegen ein, daß kein Beweis vorliegt, daß einzelne Sarkomzellen nicht doch irgendwo haften geblieben sind und örtliche Gewebsreaktionen hervorgerufen haben, denen sie erliegen. Wir haben im übrigen gesehen, daß bei intravenöser Impfung sich das Angehen von Tumoren durchaus verschieden verhält, und auch Caspari schildert ja, daß ein Carcinom und ein Chondrom ohne weiteres bei intravenöser Impfung zum Anwachsen gebracht werden kann.

Wenn aber Uhlenhuth und Seiffert die Entstehung der Immunität lediglich von der Vitalität der lebenden Zellen abhängig machen wollen, die zur Immunisierung benutzt worden sind, so stehen dieser Anschauung alle die Beobachtungen entgegen, wo Immunitätserscheinungen nach Zellinjektionen der verschiedensten Art entstehen, von völlig avirulenten Tumoren, von artfremden Tumoren, die ja für den Organismus überhaupt nicht virulent sind, von embryonalen von normalen Organzellen, Blutkörperchen usw. Noch mehr widerspricht aber dieser Anschauung die Tatsache, daß sich auch durch chemische und physikalische Maßnahmen, bei denen Zellen überhaupt nicht in den Körper gelangen, Immunitätserscheinungen hervorrufen lassen. Uhlenhuth und Seiffert deuten völlig zutreffend den Vorgang so, daß der Apparat, der im Organismus bei der Tumorabwehr in Bewegung gesetzt wird, immer derselbe ist. Die Differenzen der Immunisierungserscheinungen aber sind dadurch zu erklären, daß der Organismus auf alle die zur Immunisierung injizierten Zellen in verschiedenem starkem Grade antwortet, daß er bei der Bewältigung der bei der Vorbehandlung zuge-

fürten Substrate also verschieden große Arbeit leisten muß. Diese Abwehrleistung wird nach Uhlenhuth und Seiffert durch parenteral eingeführtes Zellmaterial mobilisiert und zwar um so energischer, je lebensfähiger das Zellmaterial ist. Schnell zerfallendes Gewebe, wie Leber, Hoden usw. immunisiert nur schwach, resistente Zellen, wie Blutkörperchen, schon besser, embryonale Gewebe am stärksten. So hängt auch der Effekt der Immunisierung durch Tumormaterial von der Vitalität der Tumorzellen ab. Die Abwehr ist der Tumorzellenvitalität parallel. Ja so läßt sich sogar nach Uhlenhuth-Seiffert auch bei schon bestehendem Tumor durch Zufuhr eines Materials von noch stärkerer Reizauslösung eine gegen den Tumor gerichtete Abwehrleistung hervorrufen, wie wir sie z. B. bei der Autolysattherapie oder bei anderen therapeutischen Maßnahmen (Asciteseinspritzung, C. Lewin) zuweilen beobachten. Uhlenhuth und Seiffert wollen so auch die geringe Wirksamkeit aller solcher therapeutischer Maßnahmen erklären, weil eben die durch sie angeregte Abwehrleistung nicht stark genug ist, den Tumor zu beseitigen. Sie führen also die Tumorummunität gleich Caspari und mir auf eine aktive Reaktion des Organismus zurück. Sie gleicht der Reaktion, durch welche ein Tumor, der zur Immunisierung verwandt wird, selbst zugrunde geht, ebenso die Heilung von spontanen Tumoren, die sich, wie schon geschildert, durch Anhäufung von Histiocyten bzw. durch die „Bindegewebsreaktion“ vollzieht. Ob allerdings nicht auch noch spezifische Abwehrleistungen neben den unspezifischen Immunitätsvorgängen sich abspielen, ist fraglich. Ich habe bei der experimentell durchgeführten Autolysattherapie beobachtet, daß immer das Autolysat am besten wirkt, welches aus dem gleichen Tumor hergestellt ist, welcher behandelt wird. Jedenfalls wirkt es besser als Autolysate von anderen Tumoren. Das habe ich so gedeutet, daß wohl auch eine spezifische Komponente bei den Immunitätsvorgängen in Frage kommt. Caspari hat beobachtet, daß nach der Vorbehandlung eines Kaninchens mit Mäusesarkom das Serum des Tieres für normale Mäuse und Carcinommäuse stärker giftig wird als für Sarkommäuse, und glaubt, daß im Serum des Kaninchens Abbauprodukte des Sarkoms vorhanden sind, welche den Sarkommäusen, aber nicht den Carcinommäusen Immunität verschaffen. Entsprechende Versuche mit Carcinomserum sind allerdings nicht gelungen, so daß Uhlenhuth und Seiffert diesem Versuche Casparis keine Beweiskraft zuerkennen. Ebensovienig lassen sie die Folgerung einer spezifischen Komponente aus Versuchen von Caspari und Ascoli mit dem bekannten Ehrlichschen Chondrom gelten. Die mit Carcinom und Sarkom vorbehandelten Mäuse sind gegen das Chondrom relativ, aber nicht absolut immun. Schwächten sie durch Metallsalze die Virulenz des Chondroms ab und behandelten damit Mäuse, die sie nachher mit Carcinom oder Sarkom impften, so trat keine Immunität ein, wie Uhlenhuth-Seiffert glauben, weil die Virulenz des zur Vorbehandlung verwendeten Tumors den Grad der Immunität bedingt. Sie würden eine spezifische Komponente bei der Tumorummunität nur dann gelten lassen, wenn die für Carcinom und Sarkom empfänglichen Tiere gegen das vollvirulente Chondrom resistent gemacht werden könnten. Darüber aber ist von Caspari-Ascoli nichts berichtet.

Wir sehen also, daß alle Immunitätserscheinungen auf die gleiche Grundlage der unspezifischen Leistungssteigerung des Organismus gebracht werden können, deren Kenntnis wir den bekannten Untersuchungen von Weichardt, Bier

und R. Schmidt verdanken. So können wir also die durch alle möglichen Maßnahmen bewirkten Immunitätsvorgänge bei den malignen Tumoren einheitlich erklären, und auch die nach der Verwendung von innersekretorischen Substanzen, nach Ernährungsänderungen usw. beobachteten Änderungen der Resistenzerscheinungen gegen Tumoringpfung können auf unspezifische Abwehrreaktionen im Blut und reticulo-endotheliale System zurückgeführt werden. Das verschiedene Verhalten von einzelnen Organen gegen implantierte Tumoren, das wir geschildert haben (siehe Weils, J. Levins Experimente), würde sich ebenfalls dadurch erklären lassen, daß die örtlichen Bindegewebsreaktionen in den einzelnen Organen sich verschieden verhalten. Denn mit Recht heben Uhlenhuth und Seiffert hervor, daß sich die Differenzen der einzelnen Organe nur schwer mit einer lediglich allgemein bedingten Tumormunität in Einklang bringen lassen. Es ergibt sich aus der örtlich bedingten Bindegewebsreaktion ohne weiteres die erhöhte Resistenz der Milz gegen Tumoren, und die hohe Empfänglichkeit eines so empfindlichen Organes wie das Gehirn erklärten Uhlenhuth-Seiffert durch die schwere örtliche Schädigung und die damit verbundene Beeinträchtigung der notwendigen örtlichen Abwehr. Durch die Aufklärung der Natur der Tumormunität werden unsere praktischen Versuche einer Krebsheilung wesentlich beeinflußt werden. Es kommt darauf an, wie Uhlenhuth-Seiffert betonen, durch die Behandlung einen noch stärkeren Reiz auszuüben, als es der Tumor selbst vermag. Diese Reizerzeugung läßt sich schaffen durch chemische (Chemotherapie), physikalische (Bestrahlung) oder abwehrspezifische Maßnahmen (Autolysattherapie). In allen diesen verschiedenen therapeutischen Eingriffen hätten wir demnach Vorgänge mit dem gleichen Effekt zu sehen, die Abwehrleistungen des Organismus so weit zu steigern, daß er mit dem Fremdkörper, den der Tumor für ihn bedeutet, fertig wird. Es liegt auf der Hand, wie wesentliche praktische Bedeutung also alle diese Experimente für eine wirksame Krebstherapie haben.

#### D. Das Wesen der Reizwirkung.

Durch alle von uns geschilderten Vorgänge, welche zu einer Bildung maligner Geschwülste führen können, erscheint die Virchowsche Reiztheorie der Geschwulstentstehung klinisch und experimentell mit ausreichender Sicherheit gestützt. Wie aber die Umwandlung der normalen Zelle zur Geschwulstzelle als Folge der Reizung vor sich geht, darüber sind wir auch heute noch nicht unterrichtet.

Ribbert hat gemeint, es sei überhaupt unmöglich, daß irgendwelche Reize, die auf bis dahin normale Zellen einwirken, imstande sein sollten, diese zu maligner Geschwulstentwicklung zu bringen. So hat er denn zuletzt die Anschauung vertreten, daß es keine experimentell erzeugten malignen Tumoren geben kann, weil jede bösartige Geschwulst schon in der Keimanlage vorhanden ist, und daß es also immer nur einer Gelegenheitsursache bedarf, sie zur Entwicklung zu bringen. Ribberts Anschauungen sind gegründet auf die bekannte Lehre von Weigert, daß es formative Reize überhaupt nicht gibt. Nur durch indirekte Reize könnten Zellen des erwachsenen Organismus zur Wucherung gebracht werden, wenn nämlich durch Defekte eine Entspannung eintritt. Ist ein Gewebe, so sagt



Weigert, aus verschiedenen Elementen zusammengesetzt, so bekommt es durch das Blut eine bestimmte Menge von Nährstoffen in dem für jede Gewebsart eigentümlichen Maße der Avidität. Ist ein Teil dieses Gewebes zugrunde gegangen, dann bekommen die übrigen Teile einen Überfluß an Nährstoffen, und das ist dann die Ursache des Wachstums. Ribbert stellt daher in Abrede, daß ein Reiz, der direkt eine Stelle trifft, zu Wachstumsvorgängen führen kann. Entweder könnte dadurch eine funktionelle Tätigkeit der Zelle ausgelöst oder, wenn der Reiz eine erhebliche Stärke annimmt, muß Kern und Protoplasma geschädigt werden und zugrunde gehen. Demgegenüber hat aber schon v. Hanse mann darauf hingewiesen, daß es im normalen Organismus Wachstumsvorgänge gibt, wo von indirekten Reizen nicht gesprochen werden kann. Das ist z. B. der Fall bei der Entwicklung der Milchdrüse in der Schwangerschaft. Hier erfolgt die Reizwirkung direkt auf die Zellen der Milchdrüse durch Hormone der Geschlechtsorgane. Dasselbe sehen wir bei der Geweihbildung während der Brunstzeit der Hirsche, die eine Zellproliferation von ungeheurer Ausdehnung ist, ferner kennen wir die Neubildung ganzer Organe bei den Salmoniden an der Unterlippe, bei Fröschen an Haut und Extremitäten, bei Salamandern an den Hautdrüsen. Alle solche Wachstumsvorgänge sind nur zu erklären durch die Absonderung von Stoffwechselprodukten, die im Körper zirkulieren und nun „an bestimmten Stellen als direkte Wachstumsreize auftreten, vielleicht deswegen, weil gerade bestimmte Stellen eine besondere Avidität für diese Stoffe besitzen“ (v. Hanse mann).

Daß das Wachstum von normalen Organen durch Hormone, die Produkte der Drüsen mit innerer Sekretion, wesentlich bedingt ist, ist eine gesicherte Tatsache. Die experimentellen Untersuchungen von Hertwig, J. Loeb, Delage, Lillie, Mathews, Fr. Levy, Bataillon u. a. beweisen weiter, daß chemische oder physikalische Reize unbefruchtete Eier von Würmern, ja sogar von Fröschen, zu mehr oder minder weiten Stufen der Entwicklung bis zur Bildung ausgewachsener Individuen bringen können. Vollends nach den Ergebnissen der experimentellen Geschwulstforschung der letzten Jahre wird wohl diese Anschauung Ribberts als endgültig erledigt angesehen werden müssen. Im Grunde jedenfalls ist es nunmehr entschieden, daß nicht nur physiologische, sondern auch pathologische Wachstumsvorgänge durch chemische, thermische und mechanische Irritanten im Sinne R. Virchows hervorgerufen werden können, daß also solche Reizvorgänge lebender Zellen „den Impuls zu schrankenloser geschwulstbildender Proliferation bilden können“.

Die Bedeutung dieser Irritationen wird, wie Borst ausführt, zum Teil darin gesehen, daß sie direkt einen Teilungsmechanismus in der Zelle auslösen, ein Proliferationszentrum in der Zelle aktivieren, kurz formativ wirken. Die Geschwulstzelle würde sich von der normalen Zelle nur dadurch unterscheiden, daß sie sich in erhöhter, manchmal ununterbrochener und unaufhaltsamer formativer Tätigkeit befindet. Diese Art der Reiztheorie würde in Rücksicht auf das oft Unaufhaltsame des Wachstums einen fort dauernden oder immer wiederkehrenden Reiz, etwa eines Parasiten annehmen müssen, oder sie wäre gezwungen, eine irreparable Störung des Teilungsmechanismus der Zelle zu postulieren, für die auch eine einmalige Reizung genügen würde. Dann würde sie aber aufhören, eine reine Reiztheorie zu sein und würde in Beziehung treten

zu den sogenannten Zelltheorien im engeren Sinne. Diese erkennen bekanntlich mancherlei in den Zellen selbst gelegenen Faktoren die größte Bedeutung für die Geschwulstbildung zu. Sternberg glaubt, daß bei den meisten Geschwülsten eine vorausgegangene Einwirkung von mechanischen oder physikalischen oder sonstigen Reizen nicht erweisbar ist, und H. Elsner betont das besonders für die Geschwülste des Magen-Darmkanals. Hier müßten also innere konstitutionelle (endokrine usw.) Bedingungen ohne Mitwirkung äußerer Reize die Geschwulstbildung hervorrufen. Es kommt also primär eine fundamentale Wesensänderung normaler Zellen zustande. Borst hält es für untergeordnet, inwieweit die biologische Umwandlung der Zellen rein aus inneren Ursachen (angeboren oder erworben) erfolgt oder inwieweit extracellulären exogenen Reizen oder Schädigungen ein Einfluß zuerkannt werden muß.

Ich glaube, daß die Reiztheorie der malignen Geschwülste so zu verstehen ist, daß durch fortgesetzte und wiederholte Reize eine biologische Umwandlung einer vorher normalen Zelle erfolgt, dergestalt, daß diese Zelle schließlich die wohlbekannten Eigenschaften der malignen Tumorzelle annimmt, d. h. schrankenloses infiltratives Wachstum und Metastasenbildung bei Verschleppung durch die Körpersäfte. Es ist nicht nötig, daß der Reiz dauernd unterhalten wird, daß also z. B. ein spezifischer Parasit dauernd die Reizung besorgt. Die experimentelle Erzeugung von Reizgeschwülsten (Spiroptera, Teer) lehrt uns, daß nur bis zu einem gewissen Stadium der Reiz selbst dauernd in Tätigkeit bleiben muß. Dann aber vollzieht sich die weitere Entwicklung zur malignen Geschwulst, ohne daß dazu der Reiz noch notwendig ist. Nur vermögen wir es der Zelle morphologisch nicht anzusehen, wann der Grad der Umwandlung schon erreicht ist, der sie zur malignen Geschwulstzelle stempelt. Wir erkennen sie als maligne Zelle erst in dem Augenblicke, wo sie aus dem Stadium der „latenten Malignität“ in das der „manifesten Bösartigkeit“ heraustritt. Dieses Latenzstadium kann mehr oder minder lange Zeit dauern, ohne daß klinisch sich die Zeichen einer malignen Wucherung erkennen lassen. Daher werden unsere Kenntnisse der feineren Vorgänge der Reizeinwirkung auf normale Zellen so lange lückenhaft bleiben müssen, als wir keine Möglichkeit haben, den Eintritt der malignen Entartung durch die Reizung unzweifelhaft festzustellen, sei es morphologisch, sei es biologisch. Hier könnte die Erforschung der chemisch-biologischen Veränderungen maligner Zellen, wie sie namentlich von O. Warburg und seinen Mitarbeitern durchgeführt worden ist, eine Erweiterung unseres Wissens herbeiführen, wenn sie zeigen könnte, daß diese Veränderungen in den gereizten Zellen schon dann eintreten, wenn sie sich noch im Stadium der latenten Malignität befinden. Auf diese Studien Warburgs werden wir noch zu sprechen kommen.

Vielleicht vermögen auch die Untersuchungen von N. Watermann den Zeitpunkt des Eintritts der malignen Umwandlung von Zellen durch Reizvorgänge besser festzulegen, als wir es mit unseren bisherigen Methoden können.

N. Watermann untersuchte Tumorgewebe in einer physiologischen Elektrolytlösung (Ringers Flüssigkeit oder isotonische Kochsalzlösung), indem er es zwischen zwei platinierete Elektroden stellte und einen sinusoidalen Wechselstrom durch das Präparat fließen läßt. Man findet dann den Polarisationswert äußerst gering, fast 0, während bei normalen Geweben die Polarisationsspannung sehr beträchtlich ist. Dabei besteht ein Konnex zwischen Polarisation und absolutem

(Ohmschen) Widerstand, der sich mathematisch ausdrückt als  $\frac{P(\text{olarisation})}{W(\text{iderstand})}$ .

Bei Tumoren ist der  $P$ -Wert stärker erniedrigt als der  $W$ -Wert, so daß  $P/W$  bei Tumoren fast dem Nullpunkt sich nähern kann. Gewöhnlich beträgt er ein Viertel von der bei normalem Gewebe festzustellenden Größe, es handelt sich also um eine biochemische Differenz zwischen Tumor und normalem Gewebe. Als Ursache der Verringerung der Polarisation des Tumorgewebes nimmt Watermann an, daß an den Zellgrenzen alle Ionen gleichzeitig eindringen können infolge einer Erhöhung der Zellpermeabilität. Eine Wiederherstellung der normalen, für verschiedene Ionen verschiedenen Permeabilität läßt sich nun beim Tumorgewebe durch Zusatz von Calcium oder durch Verwendung von isotonischer  $\text{CaCl}_2$ -Lösung erreichen. Beim normalen Gewebe aber macht der Kalkzusatz keine Erhöhung von  $P/W$ . Von besonderer Bedeutung ist nun, daß die Erniedrigung von  $P/W$  in gutartigen Geschwülsten in geringerem Grade gegenüber normalen Geweben sich zeigt. Noch wichtiger aber ist es, daß die  $P$ -Erniedrigung beim experimentellen Teerkrebs schon in einem Stadium erscheint, wo der hyperplastische Zustand eben überschritten und sogenanntes atypisches Epithel aufzutreten pflegt, ohne daß schon das Carcinom da ist. Sollten sich diese Untersuchungen von Watermann bestätigen, so fänden wir in der Größe  $P/W$  einen Maßstab für physikalisch-chemische Veränderungen, die auf eine beginnende Malignität des Gewebes hinwiese, bevor noch die histologischen Zeichen des Carcinoms da sind.

Die Folge der Reizung und der Effekt ihrer Wirkung ist die Umwandlung der normalen Zelle zur Tumorzelle. Sie soll sich in morphologischen und in biologisch-chemischen Veränderungen der malignen Zellen sinnfällig erkennen lassen.

#### a) Morphologische Zellveränderungen.

Als morphologische Zeichen der blastomatösen Veränderung gelten seit langer Zeit Veränderungen des Kerns und der Kernteilungsvorgänge.

Ihren morphologischen Ausdruck finden alle diese Anschauungen zunächst in der Lehre von der Anaplasie, die v. Hansemann aufgestellt hat. Alle bösartigen Geschwülste, insbesondere die Carcinome, zeigen nach v. Hansemann Abweichungen von der normalen Kernteilung, Veränderungen, z. B. Verdickungen der im übrigen an Zahl normalen Chromosomen oder der Polkörperchen, verspätete Zellteilung, hypochromatische oder hyperchromatische Zellen mit weniger bzw. mehr Chromosomen und endlich asymmetrische Mitosen, wodurch aus einer Zelle zwei neue Zellen mit verschiedener Chromosomenzahl entstehen. Solche Zellen mit geringer Zahl von Chromosomen sind weniger differenziert, sie werden morphologisch und physiologisch zu einer neuen Art von Zellen, die sich auch in der Abweichung vom Typus der Zellen des Mutterbodens kennzeichnet, aus dem die Carcinomzellen herkommen.

Als wesentlich hat v. Hansemann hervorgehoben, daß der Chromosomenmangel nur dann zur Krebsentwicklung führen kann, wenn ganz bestimmte Erbteile und nur diese aus dem Kern ausgeschaltet werden, ohne daß dadurch das Weiterleben der Zelle, ihre Teilbarkeit und ihre besondere Art vernichtet wird, so daß die Vernichtung von mehr oder weniger von diesen Erbteilen allein nicht notwendigerweise zur malignen Entartung führen muß. Die Anaplasie soll nach

v. Hanse mann also ein Ausdruck der primären biologischen Umwandlung von Zellen aus dem physiologischen in den pathologischen, d. h. den malignen Zustand sein. Auch Boveri ist der Anschauung, daß Zellen, um maligne zu werden, Eigenschaften verlieren müssen, wodurch sie zu weniger differenzierten Zellen werden. Das geschieht durch eine Verminderung von Erbinheiten durch Verlust von Chromosomen bei der durch irgendwelche äußeren oder inneren Momente bewirkten Zellteilung normaler Zellen. Es ist also die Krebszelle eine Zelle mit einem abnormen Chromosomenbestand. Dieser könnte, wie v. Hanse mann bemerkt, schon bei der ersten pathologischen Zellteilung zustande kommen. Es könnten aber auch viele Tausende solcher Zellteilungen eintreten, ohne daß sich unter ihnen gerade die Art befindet, die die Eigenschaften besäße, eine Krebszelle aus sich hervorgehen zu lassen.

Was die veränderte Chromosomenzahl bedeutet, wissen wir aus einer großen Reihe von entwicklungsmechanischen Experimenten. Im Zusammenhang mit dem Geschwulstproblem hat sie F. Levy neuerdings dargestellt.

Er konnte nämlich zeigen, daß die durch künstliche Eingriffe (Anstechen) von Froscheiern zur Entwicklung gebrachten Kaulquappen teils wenig lebensfähig waren, teils aber mehr oder minder Mißbildungen darstellten. Von diesen Tieren zeigten einige nur die Hälfte der normalen Zahl von Chromosomen in den Zellen, andere die normale Chromosomenzahl, andere wieder ganz abweichende Chromosomenbestände. Es geht daraus hervor, daß in den Eiern unregelmäßige Teilungen stattgefunden haben, wobei nur eine kleine Zahl der zahlreichen Chromosomenkombinationen zur Bildung von lebensfähigen Zellen führte. Das erklärt die enorme Sterblichkeit der Tiere, während andererseits Abweichungen vom normalen Typus der Tiere, also Mißbildungen, infolge des veränderten Chromosomenbestandes hervorgerufen werden. Aber auch bei normalen Tieren der verschiedensten Tierklassen fand er immer zwei- und mehrkernige Zellen neben solchen mit nierenförmigen oder polymorphen Zellkernen, die er als Verschmelzungen von Kernen auffaßt, welche bei der unterliebeneren Cyttoplasmateilung in einer Zelle liegengeblieben sind. So lassen sich also Mißbildungen von Körperformen auf abnorme Gewebe zurückführen, die entstanden sind auf Grund von Störungen des Chromosomenbestandes infolge des Schadens, den die künstlich hervorgerufene parthenogenetische Teilung der Eizelle erlitten hat, die dadurch zu anormaler Furchung gebracht wurde. Unregelmäßigkeiten der Zellteilung finden sich also bei allen normalen Individuen. Je größer die Zahl der Zellteilungen ist, also je größer die Zahl der Mitosen, desto mehr wächst die Zahl von unregelmäßigen Zellteilungen. Diese Störungen von Zellteilungen werden daher natürlich dann in besonders hohem Grade auftreten, wenn durch chemische, thermische, infektiös-toxische und parasitäre Reize besonders reichlich Zellteilungen ausgelöst werden. Das sind die von Orth als präcanceröse Erkrankung bezeichneten Entzündungsvorgänge. Dieselben Reize, welche die Vermehrung der Zellteilungen veranlassen, können früher oder später die eine oder die andere Zellteilung stören. Wir wissen aus den Forschungen von Morgan, daß die Chromosomen die Träger der Erbfaktoren sind, welche die Gestaltung des Individuums bedingen mit allen seinen charakteristischen Eigenschaften. Entstehen auf irgendeine Weise Individuen mit neuartigen Eigenschaften, so zeigen diese Mutationen einen gegenüber der Ausgangsform abweichenden Chromosomenbestand. So

sind denn auch die Tumorzellen infolge dieses veränderten Chromosomenbestandes neue Zellvarietäten geworden, sie haben nach R. Hertwig und Boveri eine Umwandlung vom Typus der organotropen normalen Zelle zum cytotropen Typus erfahren.

Auch Bloch ist der Ansicht, daß nur solche chemischen und physikalischen Reize eine maligne Wucherung hervorrufen, welche am Kern angreifen und hier Veränderungen machen. Beweis dafür sind ihm die schweren Kernveränderungen, welche sich beim experimentellen Röntgenkrebs zeigen. Diese Veränderungen brauchen sich nicht immer morphologisch zu dokumentieren, es kann sich auch um eine biologisch-funktionelle Wirkung handeln. Es sei schwer vorstellbar, daß ein einmaliger Reiz neu erworbene Eigenschaften macht, die sich immer weiter bei den neuen Zellen zeigen trotz des Fortfalls des ursprünglichen Proliferationsreizes. Viel wahrscheinlicher ist es nach Bloch, daß ein das Wachstum regulierendes Prinzip in der Zelle vernichtet wird, das nicht mehr ersetzt werden kann. Der Ausfall dieser Regulierung des Wachstums hat dann also das ungehemmte Vorhandensein der Proliferation zur Folge und das erklärt den fundamentalen Unterschied gegen normale Zellen und zugleich die Übertragbarkeit der neuen Eigenschaften auf die Tochterzellen. Diese Anschauungen von Bloch stimmen überein mit den Vorstellungen von v. Dungern und Werner, welche in dem Fortfall von normalen Wachstumshemmungen das schrankenlose Wachstum der Krebszelle erklären. Im Sinne von v. Hansemann-Boveri könnte also gefolgert werden, daß der Centrosomenanteil, welcher die Wachstumsregulierung der Zellen besorgt, verlorengegangen ist, und nur dieser Vorgang führt oder kann zu einer Krebsbildung führen. Die Geschwulstbildung wird demnach durch Reize verursacht, welche eine Affinität zu dem intranucleären Regulationsmechanismus des Zellwachstums haben (B. Bloch). Teutchländer und H. Schuster fanden freilich in ihren histologischen Untersuchungen bei der Bildung des Teerkrebsses in den präcancerösen Stadien der Krebsentstehung nur in sehr wenigen Präparaten pluripolare oder asymmetrische Teilungsbilder der Mitosen und auch in den ausgebildeten Carcinomen sahen sie die von v. Hansemann beobachteten unregelmäßigen Mitosen nicht ständig und nicht in allen Tumoren. Aus ihren Beobachtungen läßt sich also keine Stütze für die Anschauungen von Boveri und v. Hansemann gewinnen.

#### b) Biochemische Änderungen der Zelle.

Es veranlaßt also der geschwulstbildende Reiz — welcher Art auch immer er sei — eine primäre Zellenveränderung durch Änderungen des Chromosomenbestandes, die ihrerseits nun ihren abnormen Chromosomenbestand bzw. ihre abnormen Eigenschaften auf alle weiteren Zellen überträgt (Orth). Als ein Ausdruck der biologischen Veränderung der Zellen durch Einwirkungen von Reizen auf den Chromosomenbestand werden eine Reihe von chemisch-biologischen Veränderungen der malignen Zellen beschrieben. Wir wissen durch Petry, F. Blumenthal, Neuberg und Wolff, Abderhalden u. a., daß die Biochemie der Tumorzellen gegenüber der Norm mannigfache Änderungen aufweist. Sie zeigen Änderungen ihrer chemischen Zusammensetzung, auf die ich hier nur hinweisen will. Wichtiger sind die Änderungen der fermentativen Eigenschaften der Tumorzellen. Während bei der Autolyse, d. h. bei der

aseptischen Auflösung im Brutschrank, Fermente frei werden, welche eiweißauflösend nur streng spezifisch auf Zellen des gleichen Organs wirken (also Fermente von Leberzellen nur auf Leberzellen, von Lungengewebe nur auf Lungengewebe usw.), entstehen bei der autolytischen Auflösung von Tumorzellen auch Fermente, welche das Eiweiß anderer Organe aufzulösen imstande sind. Die autolytischen Fermente der Tumorzellen sind also heterolytisch, d. h. sie können das Eiweiß aller Körperorgane zerstören. F. Blumenthal und Brahn fanden auch die katalytischen Fermente der Krebszelle gegenüber der Norm vermindert. Krebsknoten haben danach in geringerem Grade als normale Leberzellen die Fähigkeit, Wasserstoffsperoxyd zu zersetzen, und neuerdings teilt Brahn mit, daß auch die oxydativen Kräfte des Tumorgewebes gegenüber normalen Zellen schwer beeinträchtigt sind. Krebszellen aus Lebermetastasen haben nämlich die Fähigkeit, Salicylaldehyd zu oxydieren, völlig verloren.

Bedeutungsvoller noch als diese Untersuchungen erscheinen die Arbeiten von O. Warburg und seinen Mitarbeitern Minami, Negelein, Posner und Okamoto über den Kohlenhydratstoffwechsel der Carcinomzelle. Um die Art der Energiequelle festzustellen, welche das Krebswachstum unterhält, untersuchte Warburg die Atmung überlebenden Krebsgewebes im Vergleich mit der normaler epithelialer Gewebe. Dabei fand sich überraschenderweise eine gegenüber normalen Zellen stark herabgesetzte Atmung der Krebszellen. Es mußte also eine andere Kraftquelle vorhanden sein, die in malignen Zellen sehr erheblich größere Energien liefert als in normalen Epithelien. Diese Kraftquelle ist eine gegen die Norm wesentlich gesteigerte Glykolyse, also die Fähigkeit, Traubenzucker zu Milchsäure zu vergären. Die ersten Untersuchungen wurden mit dem Flexner-Joblingschen Rattencarcinom angestellt. Unter anaeroben Bedingungen, also unter Sauerstoffabschluß, in Ringerlösung oder nach Negelein auch in Serum, entwickeln Gewebsschnitte des Tumors im Mittel etwa 0,12 mg Milchsäure per Milligramm Trockengewicht in jeder Stunde. Diese glykolytische Wirkung des Tumors ist 120 mal so groß als die des Blutes, 200 mal größer als die eines ruhenden und 8 mal größer als die eines maximal arbeitenden Froschmuskels. Die glykolytische Wirkung des Tumorgewebes bleibt tagelang in zuckerhaltiger, körperwarmer und mit Sauerstoff durchlüfteter Ringerlösung erhalten, während sie beim Abtöten der Zellen, z. B. durch Gefrieren, sofort verlorengeht. Auch unter anaeroben Bedingungen kann nach Okamoto das Krebsgewebe bei Gegenwart von Traubenzucker noch 24 Stunden sich lebend halten, also glykolytisch wirken und transplantabel bleiben. Ohne Zusatz von Traubenzucker aber stirbt das Krebsgewebe schnell ab. Mit abnehmender Sauerstoffkonzentration steigt die Glykolyse, ebenso bei wachsender Bicarbonatkonzentration der Ringerlösung. Auch Temperatur und Konzentration des Traubenzuckers sind von Bedeutung. Zerreibt man die Tumorzellen, tötet man sie also, so sinkt ihre glykolytische Fähigkeit. Auch Zusatz von Narkoticis hemmt die Glykolyse in gleicher Weise wie bei der Hefegärung. Beim Übergang von anaeroben zu aeroben Bedingungen, wenn man also die Zellen atmen läßt, wird die Glykolyse nicht aufgehoben, sondern sie sinkt nur um etwa 23% beim Flexnertumor. Demnach zeigt die Tumorzelle ein ähnliches Verhalten wie die Hefe, d. h. ihr aerober Kohlenhydratstoffwechsel ist eine Mischung von Oxydations- und Spaltungsvorgängen. Die gleichen Erscheinungen fanden

sich auch bei allen anderen untersuchten Tiertumoren. Bei menschlichen Krebsgeschwülsten ließ sich feststellen, daß unter anaeroben Versuchsbedingungen in jeder Stunde 8,4% des Trockengewichts an Milchsäure gebildet wird, und wenn man nur den epithelialen Anteil des Tumors berücksichtigt, sogar 16,4%. Unter Sauerstoffzufuhr zeigt die Glykolyse eine Verminderung um 34%. Es ist also eine fast völlige Übereinstimmung des menschlichen Carcinoms mit dem Verhalten des Flexner-Joblingschen Rattentumors festzustellen. Ebenso fallen Versuche mit Sarkomgewebe aus.

Gutartige Geschwülste zeigen bei Sauerstoffabschluß ungefähr das gleiche Ergebnis. Dagegen ist ihre Glykolyse bei Sauerstoffzufuhr wesentlich niedriger als bei den bösartigen Gewächsen. Bei den gutartigen Tumoren ist das Verhältnis des Spaltungsstoffwechsels zum Oxydationsstoffwechsel weit zugunsten des letzteren verschoben (Lasnitzki). Untersuchte nun O. Warburg embryonale Gewebe von Hühnern, so trat auch hier unter anaeroben Verhältnissen reichliche Milchsäurebildung auf (0,09 mg per Milligramm Trockengewicht und Stunde). Die Glykolyse verschwindet aber gänzlich bei aeroben Bedingungen. Es ist im Gegensatz zum Tumor beim Embryo der Kohlenhydratstoffwechsel unter Sauerstoffzufuhr fast völlig ein Oxydationsprozeß. Die Atmung genügt, wie A. Lasnitzki ausführt, völlig, um die gebildete Milchsäure zum Verschwinden zu bringen. Normales Epithel von Erwachsenen zeigt eine anaerobe Glykolyse, die 10 mal geringer ist als die des Krebsgewebes; die des Bindegewebes ist kaum meßbar. Bei Sauerstoffzufuhr verschwindet die Glykolyse des normalen Epithels vollkommen. Keimepithel, Lymphdrüsen und Thymus zeigen eine anaerobe Glykolyse, die größer ist als beim normalen Epithel, aber kleiner als im embryonalen Gewebe. Bei Sauerstoffzufuhr verschwindet die Glykolyse des Thymusgewebes fast völlig, die des Lymphdrüsengewebes und der Keimepithelien ist zwar vermindert, aber noch immer deutlich.

Die Versuche O. Warburgs sind von Bauer und Nyiri in Wien, was die tierischen Tumoren anlangt, bestätigt worden, dagegen kamen sie bei der Untersuchung menschlicher Geschwülste nicht zu einem gleichen Ergebnis. In seiner Polemik gegen diese Autoren hält allerdings O. Warburg an den Ergebnissen seiner Untersuchungen fest. Watermann kommt in einer Nachprüfung der Arbeiten zu einer vollen Bestätigung der wichtigsten Resultate Warburgs. Bemerkenswert ist nach Lasnitzki, daß Watermann die Glykolyse des normalen Nierengewebes durch Zusatz von Tumorextrakt steigern konnte. Minami fand die Glykolyse des Krebsgewebes 80 mal größer als die der Leberzellen. Im Zusammenhang mit diesen grundlegenden Arbeiten O. Warburgs sind nun eine Reihe von weiteren beachtenswerten Untersuchungen zu erwähnen.

Nach Neuschloß ist die Atmungsgeschwindigkeit der meisten Gewebe von Sarkomratten gegen die Norm herabgesetzt. Auch gegenüber dem Einfluß von Giften zeigen sich dabei Differenzen zwischen Tumor und Normalgewebe.

Mahnert beobachtete bei Schnitten von Mäusecarcinom in Ringerlösung + 0,25% Glucose nach mehrstündigem Stehen im Brutschrank bei 38° ein Sauerwerden der Lösung durch Milchsäurebildung. Bei menschlichem Krebs ist die Milchsäurebildung nicht in allen Fällen gleich stark. Vorherige Bestrahlung mit Röntgen und Radium zeigt bei in vitro-Versuchen eine Steigerung der Milchsäurebildung, nach Bestrahlung in vivo aber eine Herabsetzung. Mauriac,

Bonnard und Servantie sahen beim Menschen keinen Unterschied in der Glykolyse von Tumoren und normalen Geweben.

Braunstein hat schon früher die klinische Beobachtung gemacht, daß diabetische Krebskranke häufig im Verlaufe der Krankheit den Zucker im Harn verlieren. Tadenuma, Kenzi, Hotta und Homma fanden bei Hühnersarkom den Blutzucker vermindert, aber einen vermehrten Zuckerverbrauch je nach der Größe des Tumors. Nach Händel und Tadenuma entziehen die Tumoren dem strömenden Blute reichliche Zuckermengen, umgekehrt begünstigt Zuckierzufuhr das Wachstum der Tumoren. C. F. und G. T. Cori sehen im Tiertumor den Glucosegehalt niedriger als im normalen Gewebe. Nach intraperitonealer Injektion von Traubenzucker steigt der Zuckergehalt der Tumoren um das 4—5fache, weniger stark nach Adrenalininjektionen. Auch der Milchsäuregehalt der Tiertumoren, der an sich von dem der normalen Gewebe nicht verschieden ist, steigt nach Glucoseinjektion um etwa das 4fache. Dabei bleibt der Milchsäuregehalt der Leber unverändert. Die im Tumor gebildete Milchsäure wird also schnell an das Blut abgegeben. Wird aber mehr Milchsäure gebildet, so geht die Abgabe an das Blut langsamer vor sich. Gläßner beobachtete, daß bei carcinomatösen Menschen nach intravenöser Injektion von 50 g Zucker im Urin Milchsäure auftritt. Injizierte er Mäusen 0,2 ccm einer 25proz. Zuckerlösung intravenös, so zeigten die gesunden Tiere zuerst keine Milchsäureausscheidung. Impfte er sie aber mit Krebs oder Chondrom, so trat die Milchsäureausscheidung am 10. Tage im Urin auf, während sie bei Sarkomtieren ausblieb. Lasnitzki macht darauf aufmerksam, daß wohl auch der Befund von Milchsäure im Mageninhalt bei Magenkrebskranken auf direkte Bildung der Milchsäure durch die Krebszellen selbst zurückzuführen sei und nicht auf die Tätigkeit von Milchsäurebacillen, wofür besonders auch die Befunde von Mendel und Engel sprechen. Sehr interessant sind nun die Beobachtungen über die Beziehungen von Insulin zum Tumor. Nach Silberstein, v. Witzleben, Münzner, Rupp, Rondoni bestehen Rückwirkungen zwischen Tumorwachstum und den Gärungsvorgängen in der Geschwulst. Insulin hemmt, Glucosezufuhr steigert das Wachstum der transplantablen Geschwülste. C. und G. Cori fanden nach Insulininjektionen nur eine geringe Abnahme der Glucose im Tumor trotz der Herabsetzung des Blutzuckergehalts. Warburg, Wind und Negelein meinen aber, daß die Wirkungen des Insulins auf das Wachstum der Tumoren verständlich seien, weil wegen der schlechten Versorgung mit Glucose selbst geringfügige Änderungen des Blutzuckergehaltes die Gärung des Tumors erheblich beeinflussen müssen, und zwar tritt das beim lebenden Tier viel stärker in die Erscheinung als in den Versuchen *in vitro*. Nach Cramer und Lockheed zeigen Tumorratten einen gesteigerten Kohlenhydrat- (Glykogen-) Stoffwechsel. Das Glykogen schwindet bei ihnen schneller aus der Leber. Da keine Steigerung der Oxydation von Kohlenhydraten nachweisbar ist, folgern sie daraus, daß Neubildungen Kohlenhydrate zum Aufbau des Protoplasmas verbrauchen.

In ihren neuesten Mitteilungen über die Stoffwechsel von Tumoren im Körper berichten Otto Warburg, Franz Wind und Erwin Negelein über ihre Versuche, Tumorzellen im Körper durch Energiemangel abzutöten und im Zusammenhange damit über die Frage, in welcher Weise die Tumoren im Körper mit Sauerstoff und Glucose versorgt werden. Die Tumorzellen gewinnen ihre zum Leben not-



wendige Energie, wie aus den früheren Arbeiten Warburgs und seiner Mitarbeiter hervorgeht, durch Atmung und durch Gärung. In der Atmung verbrennen sie organische Stoffe zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$ , in der Gärung spalten sie Glucose zu Milchsäure. C. und G. Cori hatten bei ihren Untersuchungen über den Milchsäurebildungsprozeß im Tumortiere in der Axillarvene der gesunden Seite und in der Vene des mit Roustumor geimpften Flügels auf der anderen Seite bei Hühnern den Gehalt des Blutes an Milchsäure untersucht und gefunden, daß auf der normalen Seite 23 mg Glucose mehr und 16 mg Milchsäure weniger in 100 ccm Blut als auf der Tumorseite enthalten sind. Ein Versuch bei einem Kranken mit Unterarmsarkom ergab dementsprechend auf der Tumorseite 12 mg Glucose weniger und 9 mg Milchsäure mehr. Warburg und seine Mitarbeiter verglichen den Glucose- und Milchsäuregehalt in den Tumorvenen und in Arterien und erhielten dabei noch größere Differenzen als C. und G. Cori. Zur Abtötung von Tumorzellen *in vitro* brachten sie Tumorschnitte in Glucose- und sauerstoffreies Serum. Nach 4stündiger Unterbrechung von Atmung und Gärung sind die Tumorzellen in der Mehrzahl abgetötet. Auch die Tumoren von getöteten Tieren zeigten schon nach 4 Stunden eine Abtötung durch den 4stündigen Energiemangel. Wie steht es nun mit der künstlichen Beschränkung von Atmung und Gärung im lebenden Körper?

Hier ist zu berücksichtigen, daß der Tumor als Ganzes auch schon durch solche Senkungen der Glucose- und Sauerstoffgehalts des arteriellen Blutes geschädigt werden muß, welche normale Gewebe noch intakt lassen, vorausgesetzt, daß die Versorgung der Tumoren mit Glucose und  $\text{O}_2$  durch den Blutstrom schlechter ist als der normaler Organe. Bei entsprechenden Versuchen zeigte sich in der Tat eine sehr erheblich schlechtere Versorgung des Tumors mit Glucose. Der Tumor entnimmt im Mittel aus 100 ccm Blut 70 mg Glucose, das normale Gewebe braucht nur 2—16 mg. Beim Durchströmen des Blutes durch die normalen Organe bildet sich keine Milchsäure. Dagegen zeigt sich in den aus dem Tumor herausführenden Venen mehr Milchsäure als in der zuführenden Arterie. Der Tumor gibt an 100 ccm Blut im Mittel 46 mg Milchsäure ab. Warburg, Wind und Negelein schätzen also aus ihren Versuchen, da der Tumor aus 100 ccm Blut etwa 70 mg Glucose herausnimmt und an die gleiche Menge Blut im Mittel 46 mg Milchsäure abgeben muß, daß von der insgesamt verbrauchten Glucose 66% in der Gärung, der Rest = 34% in der Atmung verbraucht wird. Entnimmt der Tumor nun aus 100 ccm Blut 70 mg Glucose und verbraucht davon zur Atmung 70—46 mg = 24 mg Glucose, so muß er aus dem Blut der Tumorratte den zur Verbrennung von 24 mg Glucose notwendigen Sauerstoff entnehmen, und das sind 18 ccm  $\text{O}_2$ , d. h. der gesamte Sauerstoff, der in 100 ccm Blut enthalten ist. Es gibt also das Blut beim Passieren des Tumors seinen ganzen Sauerstoff an ihn ab. „Die Versorgung des Tumors mit Glucose ist schlecht, die Versorgung mit Sauerstoff noch schlechter.“

Die Gärung in den verschiedenen Teilen des Tumors ist sehr verschieden groß. Tumorzellen, die um die Eintrittsstelle einer Capillare liegen, vergären pro Stunde etwa 5% ihres Gewichts an Glucose, Tumorzellen in der Nähe des venösen Endes der Capillare aber nur 2% in der gleichen Zeit. Die Gärung im Tumor nimmt in der Richtung des capillaren Blutstroms ab und beträgt im Mittel 3,5% des Tumorgewichts pro Stunde. Da dies die Hälfte der maximal ungleichen

aeroben Gärung der Tumorzellen ist, muß es gelingen, durch Erhöhung der Glucosekonzentration des arteriellen Blutes die Gärung des Tumors zu verdoppeln. Dazu ist es notwendig, daß in den Tumorvenen der Glucosegehalt 0,2% beträgt. Das wird erreicht durch Injektion von 2 ccm einer 25 proz. Glucoselösung in die Schwanzvene des Tieres. Danach steigt nach 20 Minuten der Glucosegehalt im Aortablut auf 0,342, in der Tumorvene auf 0,207%. Der Glucoseverbrauch in 100 ccm Blut ist also 135 mg = das Doppelte von dem, was der Tumor bei normaler Blutzuckerkonzentration verbraucht.

Von erheblicher Bedeutung ist nun nach Warburg die Wirkung des Glucose- und des Sauerstoffmangels. Wir haben gesehen, daß durch Insulin das Wachstum des Tumors gehemmt, durch Glucose beschleunigt werden kann. Wenn wir den Glucosegehalt des Blutes verringern, so muß die Gärung im Tumor noch stärker sinken als das im Versuch *in vitro* erscheint, weil ja die Versorgung des Tumors durch das arterielle Blut sehr schlecht ist. Aber von der Aufgabe, das Wachstum zu hemmen, ist dies Problem, Tumorzellen im lebenden Körper abzutöten, sehr verschieden. Die Tumorzellen brauchen nur den zur Atmung notwendigen Sauerstoff, um auch ohne Glucose existieren zu können. Die Existenz der Tumorzellen ist demnach nicht bedroht, wenn wir selbst allen Blutzucker im lebenden Tier eliminieren. In der Tat ließ sich zeigen, daß Tumortiere stundenlang bei sehr niedrigem Blutzuckergehalt in Insulinkrämpfen gehalten werden konnten, ohne daß der Tumor eine Verminderung der Gärung und Atmung beim Versuch *in vitro* zeigte. Viel wirkungsvoller erscheint aber eine Herabsetzung der Atmung durch künstlichen Sauerstoffmangel. Tumorratten wurden in ein Gasgemisch gebracht, das 5 Vol.-Proz. Sauerstoff enthielt, so daß schätzungsweise nur noch die Hälfte des Tumors ausreichend mit Sauerstoff versorgt wurde.

Um die Acidose zu vermindern, wurde dem Gasgemisch etwas Ammoniak beigelegt. Die Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff in diesen Mischungen war so herabgesetzt, daß schätzungsweise nur noch die Hälfte des Tumors mit Sauerstoff versorgt wurde. Nach 40stündlicher Behandlung wurden die Tiere getötet und das Verhalten der Tumoren *in vitro* untersucht. Der größte Teil der Zellen war abgetötet, Atmung und Gärung ließ sich nur noch in einem dünnen Rande nachweisen. Der Sauerstoffmangel hatte also nicht nur die Tumorzellen, sondern auch die Zellen der Capillaren abgetötet, so daß also auch die arterielle Tumorthälfte, nicht nur die venöse, zugrunde gehen mußte, weil die Capillaren unwegsam wurden. A. Fischer und E. B. Andersen fanden in scheinbarem Widerspruch zu diesen Annahmen von Warburg, daß bei Zellkulturversuchen unter erhöhtem Sauerstoffdruck die Zellen der Roustumoren schneller abgetötet werden als normale Bindegewebszellen. Sie meinen freilich, daß wenn Sauerstoffmangel nach Warburg eine mitwirkende Ursache des malignen Zellenwachstums ist, daß daraus keineswegs folgt, daß Sauerstoffüberschuß leicht Zellen tötet, welche erst maligne geworden sind. Nach den Resultaten Warburgs und seiner Mitarbeiter mußte man sogar erwarten, daß komprimierter Sauerstoff nur eine geringe Wirkung auf maligne Zellen hat, da diese ja anaerob, also ohne Sauerstoff leben können. Weitere Untersuchungen werden diese Widersprüche aufklären müssen.

Die große Bedeutung aller dieser Versuche für das Verständnis der Biologie der Tumorzellen und ihren Einfluß auf die Lebensvorgänge im Tumorträger

liegt auf der Hand. O. Warburg betont, daß gegenüber den Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels weder die lipolytische noch die proteolytische Wirkung als wichtig für das Wachstumsproblem des Carcinomgewebes herangezogen werden kann, da diese Reaktionen wie alle hydrolytischen Spaltungsvorgänge nur mit geringer Wärmetönung verlaufen und als energieliefernde Prozesse nicht in Betracht kommen, es sei denn, daß die dabei entstehenden Spaltungsprodukte einer weiteren Verarbeitung unter Energieabgabe unterliegen.

Immerhin erscheint es A. Lasnitzki wichtig, auch die lipolytische Wirkung des Carcinomgewebes zu untersuchen. Falk, Noyes und Sugiura haben festgestellt, daß Carcinomextrakte nur eine sehr geringe hydrolytische Wirkung gegenüber verschiedenen Estern haben. Rona und Lasnitzki benutzten Tributyrin als Substrat. Der Flexner-Joblingtumor zeigte, verglichen mit Leber- oder Nierengewebe der Ratte, eine 2—3fach herabgesetzte lipolytische Wirkung. Bei Verwendung von Tumorextrakten statt der Tumorschnitte war die lipolytische Wirkung noch mehr verschieden von der normaler Organe. Es steht bei einer Reihe von Geweben das lipolytische und das glykolytische Vermögen in einem gewissen Gegensatz. Das wird nach A. Lasnitzki besonders deutlich, wenn man einerseits Carcinom, Milz und Skelettmuskular, andererseits Leber- und Nierengewebe gegenüberstellt.

### E. Schlußbetrachtungen.

Durch alle diese Untersuchungen erscheint also festgestellt, daß sich in den Zellen maligner Geschwülste biologische Veränderungen grundsätzlicher Art gegenüber denen normaler Zellen finden. Inwieweit alle diese chemisch-biologischen Abweichungen von der Norm morphologisch in Kernveränderungen usw. ihren sichtbaren Ausdruck finden, läßt sich mit Sicherheit noch nicht sagen. Es läßt sich auch noch nicht sagen, ob wir in allen morphologischen Kernabnormalitäten und in der chemisch-biologischen Abartung die primären Zeichen der malignen Umwandlung und nicht vielmehr erst sekundäre Erscheinungen zu sehen haben. Es ist zu beachten, daß Kernveränderungen an sich nicht das Kennzeichen maligner Wucherungen sind, sie kommen sicher auch in gutartigen Wucherungsprozessen vor. Der Nachweis, daß insbesondere bestimmte Chromosomenbestandteile fehlen, was nach v. Hanse mann für die maligne Zelle kennzeichnend ist, wird sich morphologisch überdies nicht leicht erbringen lassen. Dafür sprechen auch die schon erwähnten Untersuchungen von Teutschländer-Schuster. Eher werden wir die biologisch-chemischen Veränderungen in den allerersten Anfängen der Krebsbildung erfassen können. Wir haben schon auf die Arbeiten von Watermann hingewiesen. Auch nach Warburg sind die Abweichungen des Kohlenhydratstoffwechsels der Krebszelle schon in den primären nicht zerfallenen Krebsknoten nachweisbar, während allerdings F. Blumenthal in den bei Operation entfernten malignen Geschwülsten, also in den jüngeren Stadien der Krebsbildung, die Heterolyse auf andere Organe nicht hat feststellen können. Er glaubt, daß sie trotzdem vorhanden sein kann, daß aber der Organismus im Anfangsstadium der Krankheit die abnorme fermentative Tätigkeit der Krebszellen zu hemmen imstande sei. Diese Meinung F. Blumenthals hatte uns nicht erklären können, wie infiltratives Wachstum und Metastasenbildung schon bei sehr kleinen

Primärgeschwülsten beobachtet werden kann, wenn diese Erscheinungen der Malignität durch chemische Veränderungen der Krebszelle — Einwirkung auf die Nachbargewebe — bedingt sind. Viel besser verstehen wir eine solche Einwirkung auf die Nachbargewebe durch eine etwa schon in den allerersten Anfängen der Krebsbildung nachweisbare abnorme Milchsäureproduktion (Warburg). Diese soll ja nach Watermann, Bierich, Bauer, Lasnitzky, Blumenthal sehr wesentlich an den Effekten der Malignität, infiltratives Wachstum, Metastasen und Krebskachexie beteiligt sein. Namentlich das Zustandekommen der Krebskachexie erfähre ein wesentliches Verständnis durch den enormen Zuckerverbrauch in den malignen Tumoren. Aber wir müssen zugeben, daß auch hier noch vieles zu klären ist, da wir ja eine Krebskachexie auch schon bei relativ kleinen Tumoren kennen. Erst der Nachweis, daß in den ersten Stadien der Geschwulstbildung als Folge von Reizungen durch Parasiten, Teer, Röntgen usw. Abnormitäten der Zellteilungsvorgänge, chemische und fermentative Abartungen der Zellen auftreten, würde uns den exakten Beweis dafür liefern können, daß wir in diesen Erscheinungen die primären Vorgänge zu sehen haben, welche als die Ursache aller weiteren Stadien der Geschwulstbildung anzusehen sind.

#### Literatur.

- D'Agata: Tumori Bd. 9, H. 3. (Sporotrichose und Krebsimmunität.)  
 Akanamatsu: Transact. of the Japan pathol. soc., Tokyo Bd. 11, S. 163—164. (Ernährung und Krebs.)  
 Albertini: Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 52, Nr. 41. (Tuberkulose und Krebs.)  
 Almagia (1): Tumori Bd. 2, Nr. 6. (Teerkrebs.)  
 — (2): Boll. d. R. accad. med. di Roma Bd. 37, S. 102.  
 — (3): Boll. d. R. accad. med. di Roma Bd. 38, Nr. 5/8. (Innere Sekretion und Tumor.)  
 Apolant (1): in Kolle-Wassermanns Handb. pathog. Mikroorganismen. Jena: Fischer 1913. (Experimentelle Geschwulstforschung, Literatur.)  
 — (2): Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 10 u. Bd. 17, S. 219. (Immunität.)  
 — (3): Berlin. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 11, S. 495. (Biologie des Tierkrebses.)  
 — (4): Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., Kiel 1908. (Biologie.)  
 Asada: Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Kynohu, Fukuoka Bd. 8, H. 1, S. 155. (Innere Sekretion und Krebs.)  
 Aschner: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 13, S. 336. (Nerven und Tumorwachstum.)  
 Ascoli: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 19, S. 160. (Immunität.)  
 Askanazy (1): Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1907. (Experimentelle Tumorerzeugung durch embryonale Zellen.)  
 — (2): Wien. med. Wochenschr. 1909, Nr. 43/44.  
 — (3): Atti del I. Congr. intern. Patol., Torino 1911.  
 — (4): Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 19, Nr. 3, S. 49. 1918.  
 — (5): in Aschoffs Lehrb. d. pathol. Anat. Jena: Fischer.  
 — (6): Rev. méd. de la Suisse romande 1924, Nr. 1.  
 Auler (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, p. 210.  
 — (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 473. (Konstitution und Krebs.)  
 Bang (1): Leeuwenhoek-Vereenig. Bd. 1. Amsterdam: J. H. de Bussy 1922.  
 — (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, Nr. 27, S. 754. (Teerkrebs.)  
 — (3): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 12, Nr. 3, S. 184. 1923.  
 Barinbaum: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 134, S. 251. (Lues und Krebs.)  
 Bashford: Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 1 u. 2. (Krebsproblem.)  
 Bauer, E.: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 358. 1923. (Bedeutung der Oberflächenspannung.)

- Bauer, E., und Lasnitzky: Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 9, S. 395. (Oberflächenspannung.)
- Bauer und Nyiri: Wien. klin. Wochenschr. 1925, Nr. 31/32; Journ. of biol. chem. 1925. (Glykolyse in Tumorzellen.)
- Bayet (1): Bull. de l'acad. de méd. de Belge 1919. (Arsen als Krebsätiologie.)
- (2): Ann. et bull. soc. de Gand 1920; ref. Pathologica Bd. 13, Nr. 20.
- (3): Le Cancer Bd. 1, Nr. 1 u. Nr. 3, S. 165. (Arsen als Ursache von Teerkrebs.)
- Bayet und Slosse (1): Bull. de l'acad. de méd. de Belge Bd. 4. 1919.
- (2): Bull. de l'acad. de méd. de Belge 1920, Nr. 2 u. 3. (Teer- und Arsenkrebs.)
- Beatson (1): Brit. gyn. journ. Bd. 13, S. 23. 1887. (Innere Sekretion und Krebs.)
- (2): Brit. med. journ. 1901, S. 1145 u. 1503.
- Beatti (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 15, S. 452. (Tiertumoren nach Verletzungen.)
- (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 19, S. 325. (Parasitäre Ätiologie von Krebs.)
- Beck (1): Münch. med. Wochenschr. Bd. 69, Nr. 17. (Tuberkulose und Krebs.)
- (2): Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 186, S. 255. (Krebs und Infektion.)
- Beck: Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1926, S. 408. (Allgemeine Wirkung des Teers.)
- Belogolowy: Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 43, S. 556/693. (Amphibieneimplantation und Tumorbildung.)
- Benedict und Rahe: Proc. Americ. assoc. cancer research 1916. (Ernährung und Krebs.)
- Berg: Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1925, Nr. 20, S. 633. (Spinnerkrebs.)
- Berger: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 10. (Immunität bei Hühnersarkom.)
- Biaeh und Weltmann: Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 27. (Milz und Immunität.)
- Bier, A.: Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 42. (Krebs und unspezifische Immunität.)
- Bierich (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 18, S. 59 u. 226. (Teerkrebs.)
- (2): Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 36, S. 1145.
- (3): Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 239, S. 1. 1922. (Teer-, Arsen-, Röntgenkrebsentstehung.)
- (4): Dermatol. Wochenschr. Bd. 35, S. 1081. 1922.
- (5): Klin. Wochenschr. Bd. 1, Nr. 46, S. 2272. 1922 u. Bd. 2, S. 1431.
- (6): Klin. Wochenschr. Bd. 3, Nr. 6, S. 221. (Teerkrebs.)
- (7): Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 47, S. 2151. (Teerkrebs, Milchsäurebildung.)
- (8): Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 50, S. 593. 1922. (Gegen Belogolowy.)
- (9): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 18, S. 241.
- (10): Leeuwenhoek-Vereenig. Bd. 1. Amsterdam: J. H. de Bussy 1922.
- Bierich und Möller: Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 42, S. 1361. (Teerkrebs.)
- Bierich und Rosenbohm: Biochem. Zeitschr. Bd. 152, S. 193. (Milchsäure und Krebsbildung.)
- Bindseil: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 17, Nr. 6. (Operationsimmunität.)
- Bisceglie, V. (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 340. (Einfluß von Krebsfiltraten auf Mäusekrebs.)
- (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 463. (Hühnersarkom nach Mischung von Embryonalzellen mit Filtrat von Mäusekrebs.)
- Bittmann: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 22, S. 278. (Teerkrebs.)
- Bizzozero: Arch. per le science med. Bd. 47, Nr. 5, S. 302. (Teerkrebs.)
- Bloch, Br. (1): Schweiz. med. Wochenschr. 1924, Nr. 38. (Experimenteller Röntgenkrebs.)
- (2): Versamml. südwestdtsch. Dermatol., Frankfurt a. M. 1921. (Dermatol. Zentralbl. Bd. 3, S. 133.) (Teerkrebs.)
- (3): Leeuwenhoek-Vereenig. Amsterdam: J. H. de Bussy 1922.
- Bloch, Br., und Dreyfuß: (1) Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 45. (Teerkrebs.)
- (2): Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 140, S. 6.
- Blumenthal, F. (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 14. (Krebsproblem.)
- (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 16, S. 357. (Ätiologie.)
- (3): Med. Klinik Bd. 20, Nr. 17. (Oberflächenspannung, Stoffwechsel.)
- (4): IV. Verhandl. d. Ges. f. Stoffwechselkrankh. Berlin: Karger 1924. (Parasiten als Krebsursache.)
- (5): Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 33. (Malignitätsproblem.)

- Blumenthal, F. (6): Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 32, S. 1305. (Gyes Befunde.)  
 — (7): Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 10/11 u. Nr. 31, S. 1283. (Neoplastische Bakterien, Übertragung Mensch auf Tier.)  
 — (8): Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 39, Nr. 6, S. 165. (Neoplastische Bakterien.)  
 Blumenthal, F., H. Auler und P. Meyer (1): Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 23. (Neoplastische Bakterien.)  
 — (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 387. (Neoplastische Bakterien.)  
 Blumenthal, F., und H. Auler: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 22, S. 297. (Neoplastische Bakterien.)  
 Blumenthal, F., und H. Hirschfeld (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 18, S. 110. (Pflanzenkrebs.)  
 — (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 16, S. 51. (Pflanzenkrebs.)  
 Blumenthal, F., und Paula Meyer: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 250. (Pflanzen-tumoren.)  
 Blumenthal, L.: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 1. (Teerkrebs.)  
 Bommer: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 18, S. 303. (Ausführliche Literatur über Krebsforschung.)  
 Bonne (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 92, Nr. 15, S. 1190. (Parasitäre Ätiologie des Krebses.)  
 — (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 93, Nr. 29, S. 907. (Teerkrebs Kaninchenrücken.)  
 Borrel (1): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 2, S. 29. 1909. (Parasiten und Krebs.)  
 — (2): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 1910.  
 — (3): Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 24. 1910.  
 Borrel, Boeg und de Coulon: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 402. (Teerkrebs und Parasiten.)  
 Borst (1): Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig: Hirzel 1924. (Ausführliche Literatur.)  
 — (2): Naturwissenschaften 1921, S. 819. (Allgemeines.)  
 — (3): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 373 u. 343. (Teerkrebs.)  
 Boveri: Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena: Fischer 1914.  
 Brahn, B.: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 16, S. 112.  
 Braunstein (1): Berlin. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 45. (Milz und Immunität.)  
 — (2): Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 27. (Zuckerstoffwechsel.)  
 Broders: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 74, Nr. 10. 1920. (Alkohol und Krebs.)  
 Brown, Pearce und v. Allen (1): Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 21, S. 317. (Klima und Krebs.)  
 — (2): Journ. of exp. med. Bd. 40, S. 383 u. S. 617. (Klima und Tumor.)  
 Brown, Wade und Pearce: Journ. of exp. med. Bd. 37, Nr. 5/6 u. Bd. 38, Nr. 4. (Kaninchen-tumor nach Syphilisimpfung.)  
 Bürger: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 14, S. 526. (Hühnersarkom.)  
 Bullock und Curtis (1): Journ. of cancer research Bd. 7, H. 3. (Cysticercussarkom.)  
 — (2): Proc. of the New York pathol. soc. Bd. 20, H. 6/8.  
 Bullock, Curtis und Rohdenburg: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 18. 1920. (Experimentelles Cysticercussarkom bei Ratten.)  
 Bullock und Rohdenburg (1): Journ. of med. research Bd. 28, Nr. 3. (Cysticercussarkom.)  
 — (2): Journ. of exp. med. Bd. 16, S. 527. (Cysticercussarkom.)  
 — (3): Journ. of cancer research Bd. 2, Nr. 1. 1916. (Cysticercussarkom.)  
 — (4): Journ. of cancer research Bd. 2, Nr. 4. 1917. (Immunität.)  
 Bullock, Rohdenburg und Gewyer: Stud. in canc. and allied subj. Columb. univers. presse New York 1914. (Innere Sekretion und Krebs.)  
 Burckhardt: Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 30, S. 1237. (Teerkrebs.)  
 Burckhardt und Müller: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 130, S. 364. (Teerkrebs.)  
 Busch: Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1914. (Hühnersarkom.)  
 Buschke und Langer: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 1. (Fernwirkung des Teers.)  
 — (2): Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 29, S. 1367.

- Cahen: Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 99, S. 415. (Endokrine Drüsen und Tumoren.)
- v. Calcar: Entstehung des Krebses. Monographie. Leiden 1925.
- Carrel (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 93, S. 1278 u. Nr. 19, S. 1491—1493. (Filtrierbares Virus, Roussarkom.)
- (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, Nr. 32, S. 1067.
- (3): Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 84, Nr. 3, S. 157.
- (4): Paris méd. 1926, Nr. 12, S. 274. (Filtrierbares Virus, Kulturversuche.)
- (5): Ann. of surg. Bd. 82, S. 1. (Hühnersarkom, Ätiologie.)
- Caspari (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 19, S. 74.
- (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 131. (Immunität.)
- (3): Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 1, S. 9.
- (4): Strahlentherapie Bd. 15, Nr. 6.
- Centanni: Tumori Bd. 2, Nr. 4. (Kohlenhydratfreie Kost und Tumorwachstum.)
- Chambers und Scott: Brit. journ. of exp. pathol. Bd. 5, Nr. 1. (Wachstumsbeeinflussung durch Tumorstoffe.)
- Chambers, Scott und Russ (1): Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 23, H. 4.
- (2): Lancet Bd. 202, Nr. 5. (Immunität durch Röntgen.)
- Chambers und Somerset: Lancet Bd. 208, Nr. 4, S. 172. (Krebs und Demodex.)
- Champy und Vasilii: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 12, H. 2, S. 111. (Teerkrebs.)
- Ciechanowski, Morozowa und Marga Wilhelmi: Polska gazeta lekarska Bd. 3, H. 25, S. 305. (Teerkrebs.)
- Clunet: Med. experim. sur les tumeurs. Paris 1910. (Allgemeines.)
- Coca: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 13, S. 524. (Immunität.)
- Cochrane: Brit. med. journ. Nr. 3331, S. 835. (Baumwollspinnerkrebs.)
- Cori, C. F., und G. T. Cori (1): Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 22, S. 254.
- (2): Journ. of biol. chem. Bd. 64, S. 11.
- Cookson: Brit. med. journ. Nr. 3296, S. 368. (Kreosotarbeiterkrebs.)
- Coulon (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, Nr. 23, S. 281. (Sonnenlicht und Krebs.)
- (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 93, S. 1369. (Arsen und Teerkrebs.)
- Cramer (1): Brit. journ. of exp. pathol. Bd. 6, H. 2, S. 71. (Nerveneinfluß und experimenteller Teerkrebs.)
- (2): 8. Bericht des Londoner Krebsforschungsinstituts. (Vitamine und Tumoren.)
- Cramer und Lockhead: Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B. Bd. 86, Nr. B 588, S. 302. (Kohlenhydratstoffwechsel.)
- Crawford: Brit. med. journ. Nr. 3332, S. 877. (Baumwollspinnerkrebs.)
- Cuénot und Mercier (1): Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 115, S. 784. (Immunität und Konstitution.)
- (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 736. 1909. (Schwangerschaft und Tumorwachstum.)
- Curschmann: Zentrabl. f. Gewerbehyg. Bd. 8, S. 145. 1920. (Anilinkrebs.)
- Curtis und Bullock: Journ. of cancer research Bd. 8, H. 1, S. 1. (Cysticercussarkom.)
- Daels (1): Arch. f. Hyg. Bd. 72, S. 297. 1910.
- (2): Vlaamsch geneesk. tijdschr. Bd. 6, 21/22, S. 362. (Granulationsgewebe und Tumor.)
- Daels und Deleuze: Arch. méd. expér. 1911. (Sporotrichose und Krebsimmunität.)
- Danysz und Skozynski: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 74, S. 1144. (Vegetabilische Diät und Tumorwachstum.)
- Danschakoff: Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 38, Nr. 4. (Heterologe Tumortransplantation auf Hühnerembryonen.)
- Dawidowsky: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 227, S. 230. (Atypische Epithelwucherungen.)
- Deelman (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 18, S. 261; Bd. 19, S. 125; Bd. 21, S. 220.
- (2): Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 29, S. 1455.
- (3): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 12, Nr. 1 u. 9, S. 715.
- (4): Leewenhoek-Vereenig. Bd. 1, S. 37. Amsterdam: J. H. de Bussy 1922.

- Deelman (5): *Nederlandsch tijdschr. v. geneesk.*, 2. Hälfte Bd. 65, Nr. 20, S. 2351; Bd. 66, Nr. 4, S. 334.
- (6): *Nederlandsch tijdschr. v. geneesk.*, 1. Hälfte Bd. 67, Nr. 14, S. 1416; 2. Hälfte Bd. 68, Nr. 4 u. Nr. 13, S. 1622.
- (7): *Vlaamsch geneesk. tijdschr.* Bd. 5, H. 1, S. 3. (Teerkrebs.)
- Del Buono: *Rinascenza med.* Bd. 1, Nr. 20, S. 465. (Ist Teerkrebs durch Arsen bedingt?)
- Dentici: *Tumori* Bd. 10, S. 139. (Teerkrebs.)
- Devom: *Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer* Bd. 13, Nr. 5, S. 422. (Teerkrebs.)
- Dobrovolskaja und Samssonow: *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 92, H. 15, S. 1222. (Milz und Tumorresistenz.)
- Döderlein (1): *Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* Bd. 68, S. 139. (Teerkrebs.)
- (2): *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 23, S. 241.
- Domagk: *Med. Klinik* 1925, Nr. 51/52. (Übersicht über experimentelle Krebsforschung.)
- Drews: *Bericht des Londoner Krebsinstituts. Lancet* Bd. 205, Nr. 25. (Ernährung und Tumor.)
- Drummond: *Bericht des Londoner Krebsinstituts. Lancet* Bd. 205, Nr. 25, S. 1368. (Vitamine und Krebs.)
- v. Dungern (1): *Münch. med. Wochenschr.* 1912, Nr. 5, S. 238. (Hundesarkom auf Fuchs übertragen.)
- (2): *Friedberger-Pfeiffers Handb. d. Mikrobiol.* Bd. II. Jena: Fischer 1919. (Allgemeines.)
- v. Dungern und Coca: *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 2. 1909. (Hasensarkom auf Kaninchen geimpft.)
- Ebeling: *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 14, S. 151. (Virulenzvermehrung durch Gehirnimplantation.)
- Eber, Klinge und Wacker: *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 22, S. 359. (Cholesterin und experimenteller Teerkrebs.)
- Eiken: *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 83, Nr. 16. 1920. (Experimentelle Tumoren durch Parasiten.)
- Elsner, H. (1): *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 23, S. 28. (Endokrines System und Krebs.)
- Dtsch. med. Wochenschr.* 1924, Nr. 39/40.
- (2): *Monographie Karger* 1926. (Ätiologie des Krebses.)
- Engel: *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 19, H. 5/6, S. 339. (Endokrine Drüsen und Tumoren.)
- Erdmann, Rhoda (1): *Berlin. Ges. f. Mikrobiol.* 1923; *ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2*, Bd. 76, S. 47.
- (2): *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2*, Bd. 93, S. 194.
- (3): *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 20, S. 322; Bd. 22, S. 194.
- (4): *Med. Klinik* 1925, Nr. 16.
- (5): *Strahlentherapie* Bd. 15, S. 822. (Zellzüchtungsversuche mit Krebszellen.)
- (6): *Dtsch. med. Wochenschr.* 1926, Nr. 9, S. 352. (Impfung mit zellfreiem Filtrat von Krebs.)
- Fibiger, Joh. (1): *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 13, S. 217.
- (2): *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 14, S. 295.
- (3): *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 17, S. 1.
- (4): *Berlin. klin. Wochenschr.* 1913, S. 289.
- (5): *Hospitalstidende* 1913 u. 1914.
- (6): *Acta chir. scandinav.* Bd. 55, H. 4, S. 343.
- (7): *Zentralbl. f. Pathol.* Bd. 27. 1916.
- (8): *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921, Nr. 48/49.
- (9): *Journ. of cancer research* Bd. 4. 1919.
- (10): *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 83, Nr. 10, 16, 21, 26.
- (11): *Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer* Bd. 10, Nr. 5, S. 233. 1921.
- (12): *Det Kgl. Danske Videnskab. Selskab. Biol. Meddel.* Bd. 3, Nr. 4. 1918 u. 1921.
- (13): *Leeuwenhoek-Vereenig.* Bd. 1. Amsterdam: J. H. de Bussy 1922.
- Fibiger und Bang (1): *Hospitalstidende* Bd. 64, Nr. 48. (Teerkrebs.)
- (2): *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 83, H. 26, S. 1157. 1920.
- (3): *Det Kgl. Danske Videnskab. Selskab. Biol. Meddel.* Bd. 3, H. 4.
- (4): *Experim. production of tar cancer in white mice.* Kopenhagen 1921.



- Fichera: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 14, S. 46.
- Findlay: Lancet Bd. 208, Nr. 14, S. 714. (Teerkrebs.)
- Fischer, Albert (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 261.
- (2): Hospitalstidende Bd. 67, Nr. 48.
- (3): Journ. of cancer research Bd. 9, Bd. 1, S. 62 u. 71.
- Fischer, Albert, und Andersen: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, H. 1, S. 12. (Tumorzellen und erhöhter Sauerstoffdruck.)
- Fleisher und L. Loeb: Journ. of exp. med. Bd. 21, S. 155. 1915. (Variationen der Tumorempfänglichkeit.)
- Flexner und Jobling: Monogr. of the Rockefeller inst. f. med. research 1910. (Filtratversuche.)
- Fränkel, M. (1): Strahlentherapie Bd. 12, S. 603, 850.
- (2): Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 136, H. 3/4.
- (3): Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 9. (Endokrine Drüsen und Krebs.)
- Fränkel, Bienenfeld und Fürer (1): Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 1131. (Ernährung und Tumor.)
- (2): Wien. klin. Wochenschr. 1916, S. 821. (Immunität.)
- Fränkel und Fürer: Wien. klin. Wochenschr. 1916, S. 483. (Ernährung und Krebs.)
- Frankl: Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 30. (Milz und Tumormunität.)
- Freund, E., und Gisa Kaminer (1): Biochemische Grundlagen der Disposition für Carcinom Monographie. Berlin: Julius Springer 1925. (Gesamte Literatur.)
- (2): Biochem. Zeitschr. Bd. 26, S. 312.
- (3): Biochem. Zeitschr. Bd. 112, S. 124.
- (4): Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 34, S. 1221; 1911, Nr. 51, S. 1759; 1912, Nr. 20 u. Nr. 43, S. 1698; Nr. 27, S. 1053; 1913, Nr. 6, S. 201 u. 1009.
- (5): Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 51, S. 2108; 1914, Nr. 13 u. Nr. 14, S. 357.
- (6): Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 46, S. 1105; 1923, Nr. 49, S. 863.
- Friedemann, Bendix, Hassel und Magnus: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 84, S. 249. (Pflanzenkrebs.)
- Friedemann, U., und W. Magnus: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 80, S. 114. 1915. (Pflanzenkrebs.)
- Fujinami und Inamoto: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 14, S. 94. (Hühnertumoren.)
- Funk: Journ. of exp. med. Bd. 21, S. 571. 1915. (Mäusechondrom auf Ratten geimpft.)
- Gargano: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 59. 1911. (Menschliche Tumoren auf Tiere verpflanzt.)
- Gauducheau: Arch. d'électr. méd. Bd. 32, S. 498. (Ernährung und Krebs.)
- Gaylord und Marsh: Publ. from the State Inst. f. the study of mal. diseases. Buffalo, 22. April 1914. (Thyreoidakrebs der Salmoniden.)
- Gaylord und Simpson: zit. bei Bommer: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 18. (Filtrierbares Virus.)
- Gheorgiu: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 92, Nr. 15, S. 1232. (Heterologe Transplantation von Krebs.)
- Girard-Mangin: zit. bei Bommer: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 18, S. 361.
- Glaeßner: Wien. klin. Wochenschr. Bd. 37, Nr. 15. (Zuckerstoffwechsel bei Krebs.)
- Glover: zit. bei Loudon und McCormick. (Hier Literatur über carcinogene Bakterien.)
- Göbel: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 48, Nr. 46. 1922. (Maligne Tumoren in warmen Ländern.)
- Gödel: Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 40/41. (Teerkrebs, Übersicht.)
- Goldzieher: Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912. (Biologie der Tumoren, Einfluß von Mineralsalzen auf diese.)
- Goldzieher und Rosenthal: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 13, S. 321. 1913. (Mineralsalze und Krebs.)
- Goubeau: Bull. de la soc. franç. de dermatol. et syph. 1922, Nr. 2, S. 40. (Lues und Krebs.)
- Graff (1): Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 20, S. 783. 1909.
- (2): Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 1, S. 7. (Gravidität und Krebs.)
- (3): Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 20, S. 17. (Endokrine Drüsen und Krebs.)

- Gröbly: Arch. f. klin. Chir. Bd. 115, H. 1 u. 2, S. 170. (Phosphorgehalt des Blutes und Krebs.)
- Gye und Barnard: Lancet Bd. 209, Nr. 5316, S. 199. (Filtrierbares Virus.)
- Haaland: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 19, Nr. 3, S. 165. 1905. (Filtrierbares Virus.)
- Halberstädter (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 19, S. 105. (Röntgenkrebs.)
- (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 19, S. 381. (Teerkrebs.)
- (3): Med. Klinik 1923, Nr. 1, S. 36. (Teerkrebs.)
- Hamilton: Journ. of industr. hyg. Bd. 3, Nr. 1. (Anilinkrebs.)
- Händel u. Tadenuma (1): Münch. med. Wochenschr. Bd. 71, Nr. 26. (Ernährung, Insulin und Krebs.)
- (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 197. (Stoffwechsel.)
- v. Hanse mann: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 17, S. 172. 1920. (Malignitätsproblem.)
- Hedry: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 129, S. 1; Orvosi hetilap Bd. 67, H. 6, S. 63. (Aktinomykose und Krebs.)
- Hegner: Münch. med. Wochenschr. Bd. 60, Nr. 49. (Heterol. Transpl. in die Augen.)
- Henke und Schwarz: Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 6; Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1914. (Filtrierbares Virus.)
- Herxheimer (1): Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 13/14. (Allgemeines mit Literatur.)
- (2): Münch. med. Wochenschr. 1922.
- Herxheimer und Reinke (1): in Lubarsch-Ostertag Abt. 2, Bd. 13. 1909. (Literaturübersicht.)
- (2): in Lubarsch-Ostertag Abt. 2, Bd. 16. 1912. (Literatur über Krebspathologie.)
- Herzfeld und Klinger: Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 5. (Disposition.)
- Hieronymi: Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 25, S. 194. (Kalkbeinkrebs der Hühner.)
- Hilario: Journ. of med. research Bd. 22, S. 158. 1915. (Kastration und Tumor.)
- Hirschfeld, H. (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 16, S. 95. (Cysticercussarkom der Ratte.)
- (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 11, S. 388.
- Hoffmann, Schreus und Zurhelle: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, Nr. 20, S. 634. 1923. (Teerkrebs.)
- Hoshino: Mitt. med. Ges. Osaka 1922, H. 9. (Mg und Tumor.)
- Howard: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24, S. 682. (Giftige Substanz am Carcinom isoliert.)
- Hubeny: Urol. a. cut. review Bd. 27, H. 4, S. 210. (Teerkrebs, Statistik.)
- Jäger: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 9, S. 233. 1910. (Theorie der Krebsursache.)
- Janowitz: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 18, S. 34. 1921. (Alkohol und Krebs.)
- Jensen: Kgl. Veterinaer og Landbohogskoles Aarsskrift 1918. (Pflanzenkrebs.)
- Joannovics (1): Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 39. (Beeinflussung von Tumorwachstum.)
- (2): Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 12, S. 345. (Disposition, Ernährung und Krebs.)
- (3): Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 62, S. 194. 1916. (Endokrine Drüsen und Tumor.)
- (4): Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 51, S. 2301. (Reizgeschwülste, Übersicht.)
- (5): Seuchenbekämpfung Bd. 2, H. 1/2. (Immunität.)
- Jong, Meyer, Martineau: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 13, H. 4, S. 326. (Teerkrebs.)
- Jordan: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 19, S. 39. 1922. (Teerkrebs.)
- Jorstad: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 21, H. 2, S. 67. (Teerkrebs.)
- Itchikawa: Transact. of the Japan. pathol. soc., Tokyo Bd. 13, S. 207. (Teerkrebs.)
- Itchikawa und Baum (1): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 8, H. 2, S. 107; Bd. 12, Nr. 9 u. 13.
- (2): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 13, S. 27, 107. 1924. (Blutstudien bei Teerkrebs.)
- (3): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 13, H. 4, S. 257; H. 5, S. 374.
- (4): Journ. of cancer research Bd. 9, Nr. 1, S. 85. (Teerkrebs bei Lanolin- und Arsenfütterung.)
- Itchikawa, Nakahara und Nivatoko: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 13, Nr. 5. (Hämatische und serologische Studien bei Teerkrebs.)

- Ichikawa und Kotzareff: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 14, Nr. 4, S. 196. (Teerkrebs.)
- Jung: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 20. 1923. (Hühnersarkom.)
- Kagan: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 155. (Oberflächenspannung und Krebs.)
- Kamekura: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. 1925. (Gravidität und Krebs.)
- Kaminer, Gisa (1): Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 13, S. 377.  
— (2): Monographie, 1926. Biochemie des Krebses.
- Kaminer und Morgenstern (1): Wien. klin. Wochenschr. Bd. 30, Nr. 2, S. 41. 1917. (Thymus und Krebs.)  
— (2): Biochem. Zeitschr. Bd. 84, S. 281. 1918.
- Kauffmann, F.: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 502. (Bakterien im Mäusekrebs.)
- Kazama: Japan med. world Bd. 2, Nr. 11. (Künstliche Tumorbildung durch mechanische und chemische Reize.)
- Kelling (1): Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 1/2.  
— (2): Arch. f. klin. Chir. Bd. 105, Nr. 3. (Artfremde Embryonalzellen und Tumorgenese.)
- Kenneway (1): Journ. of industr. hyg. Bd. 5, Nr. 12, S. 462.  
— (2): Journ. of industr. hyg. Bd. 7, Nr. 2, S. 69. (Experimenteller Teer-Arsenkrebs.)  
— (3): Brit. med. journ. 3366, S. 1—4.  
— (4): Brit. med. journ. 3300, S. 564.  
— (5): Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 27, Nr. 3, S. 233. (Krebs durch Teer und andere chemische Substanzen.)
- Kepinow: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, Nr. 18. (Immunisierung mit gekochtem Krebsgewebe.)
- Keysser, F. (1): Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 41, S. 1664. (Filtrierbares Virus, Impfung von Krebs auf artfremde Tiere bzw. Mensch auf Tier.)  
— (2): Arch. f. klin. Chir. Bd. 114, S. 730. 1920.  
— (3): Arch. f. klin. Chir. Bd. 117, S. 318. (Krebsübertragung von Mensch auf Tier.)
- Kimura: Gann, Tokyo Bd. 18, Nr. 15. 1923.
- Kitain: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 238, S. 289. (Metastasenbildung und Athrepsie.)
- Kok (1): Zentralbl. f. Gynäkol. 1924. (Gravidität und Krebs.)  
— (2): Strahlentherapie Bd. 18, S. 90. (Röntgen und Immunität.)
- Kolle und Caan, zit. bei Caspari: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 131. (Immunität.)
- Kon, Yutaka: Gann, Tokyo 1917, S. 2. (Lanolinfütterung und Krebs.)
- Kotzareff (1): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 14, Nr. 1, S. 112. (Cytolyse des Serums bei Teerkrebs.)  
— (2): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 14, Nr. 2, S. 122. (Teerkrebs.)
- Kotzareff und Morsier: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 14, Nr. 2, S. 112. (Teerkrebsbeschleunigung durch Gleichstrom.)
- Königsfeld: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 73, S. 316. 1914. (Immunität durch Tumorpulver.)
- Königsfeld und Prausnitz: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 74, S. 70. 1914. (Filtrierbares Virus.)
- Kopaczewski: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 179, Nr. 14, S. 1445. (Oberflächenspannung.)
- Kopsch: Entstehung von Tumoren durch Larven von Rhabditis pellio. Monographie. Leipzig: Thieme 1919.
- Korentschewsky (1): Russkij vrač 1913; ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1914. (Innersekretorischer Einfluß auf Krebs.)  
— (2): III. internat. Konf. f. Krebsforsch., Brüssel 1913, S. 447.  
— (3): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, Nr. 18, S. 779. 1920.  
— (4): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, Nr. 18, S. 781, 783. (Krebs und innere Sekretion.)
- Koritschoner: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 66, S. 501.
- Koritschoner und Morgenstern: Biochem. Zeitschr. Bd. 104, H. 4/6. (Biochemische Grundlagen von Disposition für Krebs.)

- Kottmann: Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 653. (Krebs und Vitamine.)
- Kotzenberg: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 126, Nr. 1. (Endokrine Drüsen.)
- Kraus, R. (1): Wien. med. Wochenschr. 1925, Nr. 10, 20, 25. (Übersicht über experimentelle Krebsforschung.)
- (2): Med. Klinik 1926, Nr. 14 u. 15. (Invisibles Virus, Übersicht.)
- Kraus und Graff: Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 191.
- Kraus, Graff und Ranzi: Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 1003.
- Kraus, Ranzi und Ehrlich: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 6. 1910. (Immunität.)
- Kross, zit. bei Uhlenhuth und Seiffert: Med. Klinik 1925, Nr. 16/17.
- Krotkina (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, H. 6. (Gravidität und Teerkrebs.)
- (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 22, S. 125. (Teerkrebs.)
- Kuchenbecker: Zentralbl. f. Gewerbehyg. Bd. 8, Nr. 4. 1920. (Anilinkrebs.)
- Kuczynski: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 234, H. 2/3. (Pathologie der Abwehrleistungen.)
- Küntzel: Dermatol. Wochenschr. 1920, Nr. 30/31. (Zusammenfassung über Paraffinkrebs.)
- Kyrle: 88. Versamml. dtsch. Naturforsch., Innsbruck 1924. (Teerkrebs.)
- Lacassagne und Samssonow: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 92, H. 15, S. 1224. (Immunität und Röntgen.)
- Lang: Brit. med. journ. Bd. 3229, S. 958. (Pflanzenkrebs.)
- Lange: Journ. of exp. med. Bd. 19, Nr. 6, S. 577. (Hühnersarkom.)
- Lasnitzky: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 22, S. 531. (Übersicht über Biochemie des Krebses.)
- Lathrop und Loeb (1): Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 11, Nr. 1. (Disposition, Erblichkeit, Gravidität und Krebs.)
- (2): Journ. of exp. med. Bd. 22, S. 646 u. 713. 1915.
- (3): Journ. of cancer research Bd. 1, Nr. 1. 1916.
- (4): Journ. of cancer research Bd. 4, Nr. 2.
- Lauterborn: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 15, S. 173. (Innere Sekretion und Krebs.)
- Lazarus - Barlow: Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 15, H. 6, sect. of pathol. S. 7—12. (Experimenteller Radiumkrebs.)
- Lecloux (1): Arch. méd. belg. Bd. 77, Nr. 7, S. 571. (Probleme der experimentellen Krebs-erzeugung, Teerkrebs.)
- (2): Arch. méd. belg. Bd. 78, Nr. 4, S. 158. (Immunität durch Fettsäuren bei Teerkrebs.)
- Lederer: Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 49, Nr. 27, S. 1458. (Schwangerschaft und Krebs.)
- Lee: Transact. of the Japan. pathol. soc., Tokyo Bd. 11, S. 161. (Lanolinfütterung und Teerkrebs.)
- Legge: Brit. med. journ. 3232, S. 1110. (Berufskrebs.)
- Leitch (1): Brit. med. journ. Nr. 3232, II, S. 1101 u. 1104. 1922.
- (2): Brit. med. journ. Nr. 3262, S. 1—7. (Berufskrebs.)
- (3): Leeuwenhoek-Vereenig. 1922, S. 14. (Teerkrebs.)
- (4): Brit. med. journ. Nr. 3334, S. 943. (Schornsteinfegerkrebs.)
- (5): Brit. med. journ. Nr. 3334, S. 941. (Baumwollspinnerkrebs.)
- Leitch und Kenneway (1): Leeuwenhoek-Vereenig. 1922, S. 50. (Experimenteller Arsenkrebs.)
- (2): Brit. med. journ. Nr. 3232, S. 1107.
- Leroux und Simard: Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris Bd. 95, S. 180. (Teerkrebs.)
- Lett: Lancet Bd. 1, S. 227. 1905. (Innere Sekretion und Krebs.)
- Leuenberger: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 80, S. 208. 1912. (Anilinkrebs.)
- Levin, J. (1): Columbia univ. press Bd. 2, S. 57. (Krebs bei Indianern.)
- (2): Columbia univ. press Bd. 2, S. 129. (Vererbte Resistenz.)
- (3): Columbia univ. press Bd. 2, S. 11 u. 27. (Immunität.)
- (4): Med. record Bd. 84, Nr. 22. (Immunität.)
- (5): Journ. of exp. med. Bd. 18, Nr. 4, S. 397. (Organimpfungen, Metastasenbildung.)
- (6): Journ. of exp. med. Bd. 16, S. 149 u. 155. (Organimmunität.)
- (7): Journ. of exp. med. Bd. 15, S. 163; Bd. 9, S. 266.

- Levin, J., und Sittenfield (1): Columbia univ. press Bd. 2, S. 71. (Heredität.)  
 — (2): Columbia univ. press Bd. 2, S. 89. (Metastasenbildung, Organempfindlichkeit.)  
 Levine, M.: Science Bd. 62, Nr. 1610, S. 424. 1925. (Bac. tumefaciens.)  
 Levy, Fr.: Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 34. (Centrosomen und Krebs.)  
 Lewin, C. (1): Monographie „Die bösartigen Geschwülste“. Leipzig: Klinkhardt 1908.  
 (Literaturverzeichnis.)  
 — (2): Weichardts Jahresber. 1905 u. 1911, S. 139. (Übersicht.)  
 — (3): Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1908. (Übersicht.)  
 — (4): Jahressk. f. ärztl. Fortbild., Oktober 1918. (Übersicht.)  
 — (5): Brugsch Ergebn. d. ges. Med. Bd. 4, S. 265. (Übersicht.)  
 — (6): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 6, S. 267; Bd. 11, S. 317, 335, 340 u. 352.  
 — (7): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 17, S. 556.  
 — (8): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 455; Med. Klinik 1922, S. 983.  
 — (9): Berlin. klin. Wochenschr. 1913.  
 — (10): Therapie d. Gegenw. Bd. 52. 1911.  
 Lewin, C., und S. Meidner: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 11, S. 364. (Milz und Immunität.)  
 Lipschütz (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 50.  
 — (2): Wien. klin. Wochenschr. Bd. 36, Nr. 23, S. 409.  
 — (3): Wien. klin. Wochenschr. Bd. 37, Nr. 49, S. 1258; 1921, Nr. 51.  
 — (4): Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 27.  
 — (5): Wien. klin. Wochenschr. 1923, Nr. 23.  
 — (6): Verh. Leeuwenhoeck-Vereenig. Amsterdam: De Bussij 1922.  
 — (7): Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, 88. Tag., Innsbruck 1924.  
 — (8): Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 145, S. 197; Bd. 147, S. 161.  
 — (9): Seuchenbekämpfung Bd. 1, Nr. 1/2.  
 — (10): Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 749.  
 Little: Journ. of exp. zool. Bd. 31, Nr. 3. (Krebsimpfung bei Bastard-Mäusen, Konstitution.)  
 Llambias und Brachetto - Brian: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, H. 3, S. 247. (Hühnersarkom.)  
 Loeb, L. (1): Americ. journ. of the med. sciences Bd. 159, Nr. 6. (Heredität.)  
 — (2): Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 22, S. 993; Bd. 60, S. 174; Bd. 63, S. 450.  
 — (3): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, Nr. 23/24; Americ. naturalist Bd. 55, S. 641.  
 — (4): Interstate med. journ. Bd. 20, S. 398; Journ. of cancer research 1921, S. 197.  
 Loeb, L., und Ishii: Journ. of med. research Bd. 31, S. 223.  
 Loeb, L., und Leopold: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 63. 1912.  
 Loeb und M. S. Fleisher: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 67, S. 135.  
 Löhlein: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 17, S. 521. (Tumoren in Tropen.)  
 Löper, Turpin und Zizine: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 93, Nr. 21, S. 94. (Mineralgehalt, Kastration und Tumorentwicklung.)  
 Löwenstein: Berlin. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 16. (Krebs und Nematoden.)  
 Löwenthal, K.: Klin. Wochenschr. 1925, S. 1455. (Teersarkom.)  
 Lubarsch (1): Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 235, S. 235.  
 — (2): Jahressk. f. ärztl. Fortbild. 1914, Nr. 34.  
 — (3): Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 22, S. 1081.  
 — (4): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 16, S. 315.  
 Ludwig, F.: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 1; Schweiz. med. Wochenschr. 1924, Nr. 10. (Ernährung und Krebs.)  
 Luker: Lancet Bd. 203, Nr. 2, S. 71. (Gonorrhöe und Krebs.)  
 Mc Farland und Mc Connell: Journ. of med. research Bd. 27, S. 437. (Immunität.)  
 Magnus, W. (1): Sitzungsber. d. Ges. naturforsch. Freunde, Berlin 1915, Nr. 7. (Pflanzenkrebs.)  
 — (2): Ber. d. dtsch. botan. Ges. Bd. 36, H. 1. 1918.  
 Mahnert: Wien. klin. Wochenschr. Bd. 37, Nr. 43, S. 1114. (Glykolyse der Krebszellen.)

- Maisin: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 12, H. 6, S. 488. (Teerkrebs.)
- Maisin und Masse: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 93, S. 449. (Teerwirkung.)
- Maisin und de Smedt: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, Nr. 21, S. 134. (Teerkrebs und Gravidität.)
- Maisin und Picard: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, Nr. 28, S. 709. (Teerkrebs an Rattenblase.)
- Maisin und Sturm: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, Nr. 16. (Heterologe Tumortransplantation ins Gehirn.)
- Mandl und Singer: Wien. klin. Wochenschr. Bd. 37, Nr. 38. 1925. (Ermüdung und Tumorbildung.)
- Mandl und Stoehr: Wien. klin. Wochenschr. 1924, Nr. 49/50, S. 1269. (Ernährung und Teerkrebs.)
- Marie, P., Clunet und Raulot-Lapointe (1): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 3, S. 404. 1910.
- (2): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 5, S. 125. 1912. (Radiumsarkom bei Ratten.)
- Marsh und Wülker: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 15, S. 383. (Nematoden und Milben in Mäusetumoren.)
- Mauriac, Bonnard und Servantie: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, Nr. 10. (Glykolyse und Krebs.)
- Mendelsohn und Aller G. Ellis: Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 27, S. 274. (Betelnußkrebs.)
- Ménétrier (1): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 11, Nr. 9; Bd. 13, Nr. 8. (Magenkrebs durch Teerinjektion.)
- (2): Paris méd. Bd. 13, H. 7. (Krebsursache.)
- Ménétrier und Derville: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 13, H. 7, S. 565 (Teerkrebs); H. 8, S. 616 (Magenkrebs durch Teer.)
- Ménétrier, Peyron und Surmont: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 12, H. 1, S. 10. (Teerkrebs.)
- Mertens (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 217; Bd. 21, S. 494. (Teerkrebs.)
- (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 351. (Fernwirkung des Teers.)
- (3): Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 805. (Teerkrebs.)
- Mertens und Döderlein: Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 1338. (Teerkrebs.)
- v. Meyenburg: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 254, S. 563. (Kaninchentumor nach Bauchschwangerschaft.)
- Minami: Biochem. Zeitschr. Bd. 142, Nr. 3/4. (Kohlenhydratstoffwechsel der Krebszelle.)
- Mizutani: Mitt. d. med. Ges. Osaka 1922, H. 9. (Salze und Tumorwachstum.)
- Möller: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 19, S. 393. (Teerkrebs.)
- Moon: Med. journ. a. record Bd. 97, Nr. 1. (Literatur über Vererbung.)
- Morpurgo und Donati (1): Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 626. (Heredität bei Krebs.)
- (2): Giorn. Real. Acad. Med. Torino Bd. 76, S. 39. (Erblichkeit.)
- Moraes, S.: Arch. des maladies de l'appar. dig. et de la nutrit. 1916, H. 2.
- Morris (1): Proc. Americ. assoc. f. cancer research, New York 1917. (Milz und Immunität.)
- (2): Proc. of the New York pathol. soc. Bd. 16, Nr. 8, S. 186. (Filtrierbares Virus.)
- Mottram: Brit. journ. of exp. med. Bd. 6, S. 53. (Entstehung von Röntgen-, Radiumkrebs.)
- Mottram und Cramer: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 13, H. 3/4. (Radium und Tumorresistenz.)
- Mueller: Journ. of med. research 1921, Nr. 42. (Lymphogranulom und Sarkom.)
- Münzner und Rupp: Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 17. (Insulin und Teerkrebs.)
- Murphy (1): Journ. of exp. med. Bd. 19, S. 181 u. 513. (Tumor von Ratte auf Hühnerembryo verimpft.)
- (2): Americ. journ. of roentgenol. a. radium therapy Bd. 11, H. 6, S. 544. (Immunität.)
- (3): Proc. of the nat. acad. of sciences (U. S. A.) Bd. 6, Nr. 1. (Immunität durch physikalische Faktoren.)
- Murphy und Landsteiner: Journ. of exp. med. Bd. 41, Nr. 6, S. 807. (Hühnersarkom durch Teer.)

- Murphy, Maisin und Sturm (1): Journ. of exp. med. Bd. 38, Nr. 5. (Immunität.)  
— (2): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 13, Nr. 2. S. 120.  
— (3): Cancer Bd. 1, S. 93.  
— (4): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 972.  
Murphy und Maisin: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, Nr. 13, S. 974.  
Murphy und Morton: Journ. of exp. med. Bd. 22, S. 204 u. 800.  
Murphy und Nakahara: Journ. of exp. med. Bd. 31, Nr. 1.  
Murphy, Nakahara, Hussey und Sturm: Journ. of exp. med. Bd. 33, H. 3, S. 299.  
Murphy, Nakahara und Sturm: Journ. of exp. med. Bd. 33, Nr. 4.  
Murray (1): Verhandl. d. 17. internat. med. Congr., London 1914. (Heredität.)  
— (2): 8. Bericht des Londoner Krebsinstituts. (Teerkrebs.)  
— (3): Brit. med. journ. Bd. 3232, S. 1103; Lancet Bd. 205, Nr. 4, S. 159. (Teerkrebs.)  
— (4): Journ. de radiol. et d'électrol. Bd. 7, H. 9, S. 417.  
Murray und Woglom: 7. Bericht des Londoner Krebsinstituts 1921, S. 45. (Teerkrebs.)  
Nagy: Arch. f. Gynäkol. Bd. 102, S. 611. (Lues und Tumor.)  
Nakahara (1): Journ. of exp. med. Bd. 35, Nr. 4, S. 493.  
— (2): Journ. of exp. med. Bd. 38, H. 3, S. 301. (Röntgen und Immunität.)  
— (3): Journ. of exp. med. Bd. 41, H. 3, S. 347. (Immunität durch Ölinjektion. Rolle der Lymphocyten.)  
Nakahara und Murphy (1): Journ. of exp. med. Bd. 33, Nr. 4. (Rolle der Lymphocyten bei der Krebsimmunität.)  
— (2): Journ. of exp. med. Bd. 33, Nr. 4.  
Nakamura: Japan journ. of dermatol. a. urol. Bd. 25, Nr. 7, S. 45. (Pityrolokrebs.)  
Narat: Journ. of cancer research Bd. 9, Nr. 1, S. 135. (Experimenteller Tierkrebs mit Säuren und Laugen.)  
Nassauer: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 20, S. 353. 1920. (Anilinkrebs.)  
Nassetti: Tumori Bd. 3, H. 3. (Heterologe Transplantation von Mäusekrebs auf Ratten.)  
Nather (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 19, S. 115. (Immunität.)  
— (2): Schweiz. med. Wochenschr. 1923, S. 54.  
— (3): Klin. Wochenschr. Bd. 2, Nr. 32, S. 1499. (Mäusekrebs auf Kaninchen implantiert.)  
Nather und Orator (1): Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 35, S. 611. (Biochemie des Krebses.)  
— (2): Klin. Wochenschr. 1923, S. 1499.  
Negelein: Biochem. Zeitschr. Bd. 158, S. 121. (Glykolyse.)  
Ness, Alstyn und Beebe: Journ. of med. research Bd. 29, H. 2, S. 217. 1913. (Ernährung und Krebs.)  
Neuschloß: Klin. Wochenschr. Bd. 3, Nr. 2. (Stoffwechsel der Krebszelle.)  
Neve (1): Brit. med. journ. Nr. 3287.  
— (2): Indian med. gaz. Bd. 59, Nr. 7, S. 341. (Kangrikrebs.)  
Novell: Zentralbl. f. Pathol. Bd. 24, Nr. 15. 1913. (Chemische Substanz aus Tumoren krebsverursachend.)  
Nutt, Beattie und Pye-Smith: Lancet 1913. (Arsenkrebs.)  
Nuzum (1): Surg., gynecol. a. obstetr. Bd. 33, H. 2, S. 167. 1921. (Bakterien als Krebsursache.)  
— (2): Surg., gynecol. a. obstetr. Bd. 40, S. 343. 1925.  
Ochsner: Surg., gynecol. a. obstetr. Bd. 40, Nr. 3, S. 336. (Carcinogene Parasiten.)  
O'Donovan (1): Brit. journ. of dermatol. Bd. 36, Nr. 11, S. 477. (Arsenkrebs.)  
— (2): Brit. journ. of dermatol. Bd. 33, Nr. 8/9, S. 291. (Berufskrebs der Anthracenfabrikarbeiter.)  
Oguchi: Japan med. world Bd. 4, Nr. 12, S. 317. (Rattensarkom überimpft in Gehirn von Affen und Tauben.)  
Okamoto: Biochem. Zeitschr. Bd. 160, S. 52. (Glykolyse.)  
Opitz (1): Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 61, S. 232. (Biologische Wirkung der Röntgenstrahlen.)  
— (2): Strahlentherapie Bd. 15, H. 6. (Wesen der Strahlenwirkung auf die Tumoren.)  
Oppenheimer: Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 1. (Anilinkrebs.)

- Orth (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 10, S. 42. 1911; Bd. 16, S. 373. (Präcanceröse Erkrankungen.)  
 — (2): Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1920, Nr. 5/6. (Übersicht, Krebsproblem.)  
 Oser und Pribram: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 12, S. 295. 1913. (Milz und Immunität.)  
 Parodi (1): Pathologica Bd. 14, Nr. 329, S. 457; Bd. 15, Nr. 357/58. (Teerkrebs.)  
 — (2): Pathologica Bd. 16, Nr. 369, S. 175. (Innere Sekretion und Teerkrebs.)  
 Passey: Brit. med. journ. Bd. 3832, S. 1112. (Experimenteller Rußkrebs.)  
 Passey und Carter - Braine: Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 28, H. 2, S. 133/144. (Krebs mit Erdpech erzeugt.)  
 Passey und Woodhouse: Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 28, 2, S. 145. (Vitamine und Rußkrebs.)  
 Pearce und Brown: Journ. of exp. med. Bd. 38, Nr. 4. (Metastasenbildung bei Kaninchen-tumor.)  
 Peller (1): Wien. klin. Wochenschr. 1922, S. 121.  
 — (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 22, S. 317. (Statistik, Rasseneinfluß.)  
 Pentimalli (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 15, S. 111. (Hühnertumoren, filtrierbares Virus.)  
 — (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 14, S. 623.  
 — (3): Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 29.  
 Petit: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 12, H. 8, S. 629. (Teerkrebs.)  
 Peyron (1): Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Bd. 10, Nr. 8. (Hühnersarkom von Rous.)  
 — (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, H. 3.  
 — (3): Paris méd. Bd. 12, Nr. 7, S. 146. (Hühnersarkom.)  
 Piccaluga: Tumori Bd. 11, S. 291. (Teerkrebs und Radiumemanationswirkung auf das Blut.)  
 Pickhan: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 496. (Kieselgurtumoren, Impfung von neoplastischen Bakterien.)  
 Piette: Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 38, S. 1140. (Belogolowys Versuche.)  
 Podwyssotzki: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 47. (Kieselgurtumoren.)  
 Poletini: Pathologica Bd. 15, S. 349 (Teerkrebs); Bd. 17, Nr. 387. S. 15.  
 Poll: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 67, S. 40. (Hodentumor bei Bastardierungen.)  
 Purpura: Policlinico, sez. chir. Bd. 32, S. 74. (Cancerogene Parasiten.)  
 Puhr: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 407. (Magenveränderungen nach Teerpinselung.)  
 Räth, C.: Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 38, S. 641. 1925. (Neoplastische Bakterien.)  
 Ransohoff: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 61, S. 8. (Immunität.)  
 Reding: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, H. 28, S. 817. (Teerkrebs.)  
 Reichert (1): Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 32, S. 1306.  
 — (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 22, S. 446. (Neoplastische Bakterien.)  
 Reinke (1): Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 49.  
 — (2): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 13, S. 314. 1913.  
 Ribbert (1): Geschwulstlehre. Bonn 1904.  
 — (2): Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 46, S. 1265. (Keimanlage der Tumoren.)  
 Robertson: Brit. med. journ. 3179, S. 929. (Carcinogene Bakterien.)  
 Robertson und Benett (1): Journ. of exp. med. 1916, S. 631.  
 — (2): Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 10, S. 140.  
 Rössle (1): Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre 1919, Nr. 5. (Konstitution.)  
 — (2): Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1921. (Übersicht.)  
 Roffo: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, Nr. 22. (Rasse und Krebs.)  
 Rohdenburg und Bullock: Journ. of cancer research Bd. 1, Nr. 1. 1916. (Cysticerus-sarkom.)  
 Rohdenburg, Bullock und Johnson (1): Arch. of internal med. Bd. 7. 1911. (Innere Sekretion.)  
 — (2): Studies Cancer (Crocker) Bd. III, S. 87. 1913.  
 Romme: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 92, H. 16, S. 1263. (Teerkrebs.)



- Rondoni: *Sperimentale* Bd. 67, H. 2. (Immunität.)
- Roß: *Journ. of cancer research* Bd. 3, Nr. 4, S. 321. 1918. (Berufskrebs.)
- Rostoski, Saupe und Schmorl: *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 23, S. 360. (Schneeberger Lungenkrebs.)
- Roncali (1): *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 216. 1916. (Blastomyceten und Tumor.)
- (2): *Tumori* Bd. 3, H. 1.
- Rous (1): *Journ. of exp. med.* Bd. 12, Nr. 5, 1910; Bd. 13, Nr. 4. 1911.
- (2): *Journ. of exp. med.* Bd. 19, Nr. 6, S. 570. (Invisibles Virus.)
- (3): *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 13, S. 555.
- (4): *Journ. of exp. med.* Bd. 20, S. 433. 1914. (Ernährung und Tumor.)
- (5): *Journ. of exp. med.* Bd. 18, Nr. 4.
- Rous und Lange (1): *Journ. of exp. med.* Bd. 18. 1913; Bd. 19. 1914.
- (2): *Bull. of the Johns Hopkins hosp.* Bd. 26, Nr. 29. 1915. (Ernährung und Krebs.)
- Rous und Murphy (1): *Berlin. klin. Wochenschr.* 1913, S. 637. (Hühnersarkom.)
- (2): *Journ. of exp. med.* Bd. 15, Nr. 3; Bd. 17, S. 219.
- (3): *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 58, S. 1938.
- (4): *Journ. of exp. med.* Bd. 19, Nr. 1, S. 52. 1913.
- (5): *Journ. of exp. med.* Bd. 20, S. 419. 1914. (Hühnersarkom, Immunität.)
- Rous, Murphy und Tytler: *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 58, S. 1682 u. 1751. 1912; Bd. 59, S. 1793—1794.
- Roussy (1): *Paris méd.* Bd. 14, Nr. 7, S. 151.
- (2): *Rev. de méd.* Bd. 41, H. 2, S. 65.
- Roussy, Leroux und Peyre (1): *Presse méd.* Bd. 30, S. 106.
- (2): *Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer* Bd. 13, S. 164, 580 u. 587. (Teerkrebs.)
- Russell: 8. Bericht des Krebsinstituts London (Teerkrebs); *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Bd. 25, H. 4, S. 409 (Teersarkom.)
- Sachs, H.: *Strahlentherapie* Bd. 15, H. 6. (Immunität.)
- Sachs und Takenomata: *Dtsch. med. Wochenschr.* 1923, Nr. 41, S. 1294. (Teerkrebs und Immunität.)
- Sambon: *Journ. of trop. med. a. hyg.* Bd. 27, S. 124. (Schaben und Krebs.)
- Sano: *Mitt. med. Ges. Osaka* 1922, H. 9. (Mineralsalze und Krebs.)
- Sauerbruch und Lebsche: *Dtsch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 5/6. (Übersicht.)
- Schirokogoroff: *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 205. 1911. (Kieselgurtumoren.)
- Schleicher: *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 22, S. 144. (Lues und Krebs.)
- Schumacher: *Monographie.* Berlin: S. Karger 1926. (Ätiologie des Krebses.)
- Schwarz, B.: *Dissert.* Breslau 1919. (Filtrierbares Virus und Mäusekrebs.)
- Schwarz, E.: *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 19, S. 171. (Ererbte und erworbene Disposition.); *Zentralbl. f. Dermatol.* Bd. 2, S. 146. (Übersichtsreferat.)
- Schwarz: *Dtsch. med. Wochenschr.* Bd. 49, Nr. 4, S. 108. 1923. (Tumoren durch mechanische Reize.)
- Schwerin: *Zentralbl. f. Gewerbehyg.* Bd. 8, Nr. 4. 1920. (Anilinkrebs.)
- Scott, M. J.: *Northwest Medicine* 1925, Nr. 4 u. 5. (Carcinogene Bakterien.)
- Scott (1): 8. Bericht des Krebsinstituts London. (Paraffinkrebs.)
- (2): *Brit. med. journ.* 3232, S. 1108. (Berufskrebs.)
- Secher: *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 17, S. 80. (Haferkrebs.)
- Seedorf: *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 87, Nr. 25, S. 466. 1922. (Teerkrebs.)
- Seel: *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 22, H. 1, S. 1. (Innere Sekretion und Krebs.)
- Shirai: *Japan med. world* Bd. 1, Nr. 2 u. 6. (Heterologe Tumortransplantation in das Gehirn.)
- Shirlaw: *Liverp. med.-chir. journ.* Bd. 33, S. 64. (Endokrine Drüsen und Krebs.)
- Simon: *Berlin. klin. Wochenschr.* Bd. 51, Nr. 3. (Sarkom nach Quarzlampenbestrahlung.)
- Slosse: *ref. Kongreßzentralbl.* Bd. 14, Nr. 5. 1920. (Arsenkrebs.)
- Slye (1): *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 13.
- (2): *Journ. of med. research* Bd. 30. 1914; Bd. 32. 1915.

- Slye (3): Journ. of cancer research Bd. 8, 2, S. 240.  
 — (4): Journ. of cancer research Bd. 1, S. 479. 1916.  
 — (5): Journ. of cancer research Bd. 5, S. 25—53.  
 — (6): Journ. of cancer research Bd. 6, Nr. 2, S. 107.  
 — (7): Journ. of cancer research 1922, Nr. 7.  
 — (8): Americ. assoc. f. cancer research, Toronto 1914.
- Slye, Holmes und Wells (1): Journ. of med. research Bd. 30. 1914.  
 — (2): Journ. of cancer research Bd. 2, Nr. 1. 1917; Bd. 6, Nr. 1.  
 — (3): Americ. assoc. f. cancer research, St. Louis 1915.
- Smith, Erw. F.: (Pflanzenkrebs.) Ausführliche Literatur bei Borst: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste, S. 269; Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. 1912; Journ. of cancer research Bd. 1, S. 231; Bd. 7, H. 1.
- Smith, E. F., Nellie A. Brown, C. O. Townsend: (Pflanzenkrebs.) Crown gall of plants its cause and remedy. U. S. Departm. of agric. Bur. of plant industry Bull. 213, Washington 1911.
- Southam und Wilson: Brit. med. journ. 3229, S. 971. (Baumwollspinnerkrebs.)
- Stahl und Warburg: Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 27. (Glykolyse.)
- Stahr (1): Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 61, S. 169. 1915. (Haferepitheliom.)  
 — (2): Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 20. (Ernährungseinfluß.)  
 — (3): Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 26.  
 — (4): Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 48. (Schusterdaumenkrebs, Dispositionsfragen.)  
 — (5): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 22, S. 379. (Krebs durch strahlende Wärme.)
- Stargardt: Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 33. 1915. (Filtrierbares Virus.)
- Sternberg: Der Stand der Lehre von den Geschwülsten. Wien: Julius Springer 1924.
- Sternberg, A.: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 420. (Teerkrebs.)
- Sticker: Arch. f. klin. Chir. Bd. 90. (Experimentelle Ca-Erzeugung.)
- Stieve: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 54, S. 415. 1912. (Kieselgurgranulomtransplantat.)
- Stoltzenberg, H., und Stoltzenberg-Bergius: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 18, S. 46. 1921. (Konstitution als chemischer Begriff.)
- Strauch (1): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 12, S. 597. 1912.  
 — (2): Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 50, Nr. 31. (Mäusekrebstransplantation auf Kaninchen.)
- Strauß, O.: Übersichtsreferate über Krebs in Med. Klinik 1924, Nr. 26/27, 50/52; 1925, Nr. 15—17; 1926, Nr. 7—8; Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 19, S. 185.
- Sugiura, Kanematsu, Miller, Noges und Falk: Journ. of cancer research Bd. 6, Nr. 4, S. 285. 1922. (Salze und Tumorzellen.)
- Sugiura und Benedict: Journ. of cancer research Bd. 7, H. 4. (Mineralsalze und Krebs.)
- Sweet, Corson White und Saxon (1): Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 10, Nr. 5, S. 175.  
 — (2): Journ. of biol. chem. Bd. 15, S. 181. 1913. (Ernährung und Krebs.)  
 — (3): Journ. of biol. chem. Bd. 21, S. 309. 1915.
- Tadenuma, Kengi, Hotta und Homma: Biochem. Zeitschr. Bd. 137, H. 4/6. (Zuckerstoffwechsel und Krebs.)
- Teutschländer (1): Münch. med. Wochenschr. 1922. (Ref.); Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 30, Nr. 15.  
 — (2): Leeuwenhoek-Vereenig., S. 39. Amsterdam: De Bussy 1922.  
 — (3): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 111.  
 — (4): Strahlentherapie Bd. 15, H. 6. (Teerkrebs.)  
 — (5): Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 8.  
 — (6): Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 50, Nr. 31, S. 1051. (Uteruskrebs durch Teer.)  
 — (7): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 161.  
 — (8): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 17, S. 285. (Vergleichende Onkologie von Mensch- und Tiertumoren.)  
 — (9): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 16, S. 125 u. 279; Bd. 17, S. 192. (Infektion und Tumor bei Ratten und Hühnern.)  
 — (10): Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 49, S. 489; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1921, S. 153.

- Teutschländer (11): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 43 u. 79.
- (12): Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 35, S. 1698; 1926, Nr. 11. (Filtrierbares Virus, Hühnersarkom, Experimente von Gye und Carrel.)
- (13): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 70. (Zu Belogolowys Versuchen.)
- (14): Wien. klin. Wochenschr. 1923.
- Teutschländer und Kronenberger: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 177. (B. tumefaciens.)
- Teutschländer und Münzner: Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 320 u. 363. (Übersicht über experimentellen Krebs.)
- Teutschländer und Schuster: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 183. (Mitosen bei Teerkrebs.)
- Teutschländer, Werner und Uhlenhuth: Handb. d. mikrobiol. Forschung Bd. 3, S. 2439. (Methoden der Tumorforschung.)
- Theilhaber (1): Wien. klin. Wochenschr. Bd. 27, Nr. 9. (Abwehr des Körpers bei Krebs.)
- (2): Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 51, Nr. 13; Entstehung und Behandlung der Carcinome. Berlin: Karger 1914.
- Theis und Benedict: Journ. of cancer research Bd. 8, Nr. 4, S. 499. (Mineralgehalt des Krebsserums.)
- Troisier und Wolf: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, Nr. 12. (Mineral-salze und Tumorwachstum.)
- Truffi: Giorn. ital. di dermatol. e sifilol. Bd. 66, H. 2, S. 302. (Teerkrebs.)
- Tsutsui: Japan. Zeitschr. f. Krebsforsch. (Gann) Bd. 12, 2. 1916; 1918. (Teerkrebs bei weißen Mäusen.)
- Tytler: Journ. of exp. med. Bd. 17, Nr. 4. 1913. (Hühnersarkom.)
- Tyzzer (1): Journ. of med. research Bd. 17, Nr. 2. 1907. (Heredität.)
- (2): Journ. of med. research Bd. 2, Nr. 3, S. 1909. 1909.
- (3): Journ. of med. research Bd. 28. 1913.
- (4): Journ. of med. research Bd. 32. 1915. (Metastasenbildung, Organimmunität.)
- Tyzzer und Little: Journ. of med. research 1916. (Hereditätsproblem.)
- Uhlenhuth, Händel und Steffenhagen: Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 36. 1911. (Immunität.)
- Uhlenhuth und Seiffert: Med. Klinik 1925, Nr. 16 u. 17. (Hier Literatur über Tumor-immunität.)
- Umehara: Transact. of the Japan. pathol. soc., Tokyo Bd. 11, S. 169. (Rattensarkom durch Scharlachöl.)
- Versé: Problem der Geschwulstmalignität. Jena: Fischer 1914.
- v. Volkmann: Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1875, S. 370. (Teer-, Paraffin-, Rußkrebs.)
- Vorländer: Strahlentherapie Bd. 18, H. 3, S. 359. (Immunität durch Röntgen.)
- Walker und Wittingham: zit. bei Seel: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 22, S. 1. (Krebs und innere Sekretion.)
- Warburg, O. (1): Monographie. Berlin: Julius Springer 1926.
- (2): Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 14, S. 534.
- (3): Biochem. Zeitschr. Bd. 142, H. 3 u. 4, S. 317. (Glykolyse.)
- (4): Klin. Wochenschr. 1925, S. 2396. (Polemik gegen Bauer und Nyiri.)
- Warburg, O., und Minami: Klin. Wochenschr. Bd. 2, Nr. 17. 1923.
- Warburg, O., Posener und Negelein: Biochem. Zeitschr. Bd. 152, S. 309. (Glykolyse.)
- Warburg, O., Wind und Negelein: Klin. Wochenschr. 1926, S. 829. (Stoffwechsel bei Krebskranken.)
- Warthin: Arch. of internal med. Bd. 12, Nr. 5. (Erblichkeit.)
- Wasielewski und Wülker: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 16, S. 250. (Parasiten.)
- Watermann (1): Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. Bd. 9, H. 4, S. 573. (Glykolyse und Krebs.)
- (2): Biochem. Zeitschr. Bd. 131, S. 535. 1922. (Physikalisch-chemische Untersuchungen.)
- (3): Leeuwenhoek-Vereenig. Amsterdam: J. H. de Bussij 1922. (Teerkrebs.)
- (4): Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 38, S. 1829. (Immunisierung.)
- (5): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 19, S. 101.
- (6): Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 375.

- Watermann (7): *Nederlandsch tijdschr. v. geneesk.* Bd. 18, Nr. 14. 1922.  
 — (8): *Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer* Bd. 14. 1922.
- Wedd, Morson und Russ: *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Bd. 18, S. 566. (Immunität durch Radium.)
- Weil: *Journ. of med. research* Bd. 28, Nr. 3, S. 497. 1913. (Intravenöse Impfung und Metastasenbildung.)
- Wells: *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 81, Nr. 12 u. 13, S. 1017 u. 1103. 1923. (Erblichkeit.)
- Wereschinsky: *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 250. (Cohnheims Theorie.)
- Werner, R. (1), in Kraus - Brugsch: *Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten.* Bd. I, Kapitel „Bösartige Geschwülste.“  
 — (2): *Münc. med. Wochenschr.* 1914, Nr. 14. (Badische Krebsstatistik.)
- White, Corson, Loeb und Fleischer: *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.,* Bd. 56 u. 63. (Immunitätsproblem.)
- Wind: *Klin. Wochenschr.* 1926, Nr. 30. (Glykolyse.)
- v. Witzleben: *Klin. Wochenschr.* 1925, Nr. 44. (Insulin und Teerkrebs.)
- Woglom (1): *The study of exper. cancer.* Columbia university Press Bd. 1. New York 1912/14.  
 — (2): *Lancet* 1911, S. 92.  
 — (3): *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 11. 1911.  
 — (4): *Journ. of cancer research* Bd. 7, H. 4. (Immunität.)  
 — (5): *Journ. of exp. med.* Bd. 16, S. 629. 1912. (Immunitätsfragen.)
- Wolff, Jacob: *Die Lehre von der Krebskrankheit.* Jena: Fischer.
- Wolf, Maurice: *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 176, Nr. 26. (Salze und Tumorwachstum.)
- Wood (1): *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 84, Nr. 1, S. 4—8. (Immunität.)  
 — (2): *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 85, Nr. 14, S. 1039.
- Wood und Curtis: *Proc. of the New York pathol. soc.* Bd. 22, H. 6/8. (Konstitutionelle Einflüsse.)
- Yabusoe: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 168, S. 227. (Glykolyse.)
- Yamagiwa und Ichikawa: (1) *Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokyo* Bd. 15, H. 2, S. 295. 1915.  
 — (2): *Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokyo* 1916, 1917, 1918 u. 1919, Bd. 22, H. 1.  
 — (3): *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 233, S. 235; Bd. 245, S. 20. (Zusammenfassender Bericht über experimentellen Teerkrebs.)  
 — (4): *Japan. Zeitschr. f. Krebsforsch. (Gann)* Bd. 10. 1916; Bd. 11. 1917.  
 — (5): *Journ. of cancer research* Bd. 8, H. 1.
- Yamagiwa und Murayama (1): *Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokyo* Bd. 26, S. 35. 1921.  
 — (2): *Japan med. world* Bd. 2, Nr. 12.
- Yamagiwa und Ohno: *Japan. Zeitschr. f. Krebsforsch. (Gann)* Bd. 22, H. 1. 1918.
- Yamagiwa, Suzuki und Murayama: *Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokyo* Bd. 25, S. 189. 1920.
- Yamasaki: *Japan med. world* 1922, S. 6. (Überimpfung von Ratten-Ca ins Gehirn von anderen Tieren.)
- Young (1): *Brit. med. journ.* Nr. 3341, S. 60. 1925. (Mikroorganismen und Krebsätiologie.)  
 — (2): *Edinburgh med. journ.* Bd. 26, Nr. 6; Bd. 27, Nr. 4.
- Yorstad: *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Bd. 21, S. 2 u. 67. (Teerkrebs.)

# Die Chlorung des Trink- und Abwassers.

Von

Otto Ulsamer-Erlangen.

<b>Inhalt.</b>	Seite
Entwicklung der Trinkwasserchlorung . . . . .	661
Wirkung des Chlors:	
a) chemisch . . . . .	664
b) auf Bakterien . . . . .	666
Arten, Mittel und Technik der Chlorung . . . . .	670
Beispiele aus der Praxis . . . . .	677
Geschmacksbeeinflussung, Resultate der Chlorung, Beurteilung des Erfolgs . . . . .	681
Eigene Feststellungen bezüglich	
a) der Chlorungsmittel . . . . .	684
b) der Wirkung auf Keime . . . . .	687
Ausblicke und Zusammenfassung . . . . .	692
Allgemeines über Abwasserchlorung . . . . .	693
Erfolge der Abwasserchlorung:	
a) Fäulnisverhinderung und Entgeruchung . . . . .	696
b) Desinfektion . . . . .	700
c) Förderung des Absetzvorganges . . . . .	703
Mit welchen Konzentrationen wird gechlort bei der Verschiedenartigkeit der Abwässer? . . . . .	703
Kann Chlorung biologische Abbaukörper ersetzen? . . . . .	704
Wo eignet sich Abwasserchlorung ganz besonders? . . . . .	706
Bewährung in der Praxis . . . . .	707
Wann darf Abwasser nicht gechlort werden? . . . . .	709
Chlorung des Schwimmhallenwassers . . . . .	710
Ausblick und Zusammenfassung . . . . .	714
Literatur . . . . .	714

## Entwicklung der Trinkwasserchlorung.

Seitdem man erkannte, daß gewisse, vom Darm ausgehende Infektionskrankheiten, insbesondere Ruhr, Typhus und Cholera, vielfach durch das Wasser verbreitet werden, stellte man an das Trinkwasser bestimmte hygienische Anforderungen, wie sie späterhin in der vom Reichsrat am 16. Juni 1906 angenommenen „Anleitung für die Einrichtung, den Betrieb und die Überwachung öffentlicher Wasserversorgungsanlagen“ festgelegt wurden, d. h. Anforderungen, die einwandfreies Grund- und Quellwasser charakterisieren. Häufig zwingt jedoch die Not-

wendigkeit, auch weniger reines Wasser, sog. Oberflächenwasser, wie Flußwasser und Seewasser, sowohl im kleinen, z. B. im Felde, als auch im großen, z. B. bei rasch anwachsenden Städten zum Genuß zu verwenden. So ergab sich die Forderung, solches Wasser vor allem in bakteriologischer Beziehung einwandfrei zu gestalten. Seit langen Jahren wird dazu Chlor benutzt, dessen gute bactericide Eigenschaften Robert Koch und andere (Fischer, Proskauer) erprobt haben.

Traube stellte 1894 in Laboratoriumsversuchen fest, daß stark verunreinigtes Wasser sich mit Chlorkalk, etwa 1 Teil wirksames Chlor auf 1 000 000 Teile Wasser, in 2 Stunden entkeimen lasse. Er arbeitete dabei allerdings nicht mit Krankheits-erregern. Überschüssiges Chlor entfernte er mit Natriumsulfit. Er setzte sich mit seinen Resultaten in einen gewissen Gegensatz zu Nissen, der Cholera- und Typhusbacillen mit einem Chlorkalkzusatz erst von 160 auf 1 000 000 innerhalb 10 Minuten abtöten konnte. Der Unterschied ist erklärlich. Nissen hatte nicht berücksichtigt, daß sich die Keime bei der Chloreinwirkung in einer Flüssigkeit befanden, die aus Bouillon oder verdünnter Bouillon bestand. Nissens Resultate wurden 1895 von Lode und auch Bassenge bestätigt, die etwa 30 Teile wirksames Chlor auf 1 000 000 Teile Wasser zur Abtötung der pathogenen Keime innerhalb 10 Minuten brauchten. Dabei fiel Lode die relativ rasche Zersetzlichkeit des Chlorkalks auf. Zu den hohen Dosen kam er wegen der Wegnahme eines Teiles des Chlors durch organische und anorganische Substanzen. Bassenge bemerkte bei der Kontrolle der Resultate, daß sich beim Abimpfen gleichgroßer Flüssigkeits-, also auch Bakterienmengen (1ccm), in flüssigen Nährböden mehr Keimentwickeln konnten als im Plattenverfahren.

Zu den nämlichen Ergebnissen wie Traube gelangte dagegen 1894 Kratschmer, der mit der Konzentration von 1 Teil wirksamen Chlors auf 1 000 000 rasch auch Typhus- und Cholerakeime abtöten konnte.

Karlinski empfahl, durch vorhergehende mechanische Reinigung mittels Filterung die Entkeimungsmöglichkeit zu verbessern.

1896 hatte das Verfahren nach Traube-Lode gelegentlich einer Typhus-epidemie zu Pola — es wurde hier zum ersten Male im großen praktisch angewandt — zwar einen recht günstigen Einfluß auf den Verlauf der Epidemie, doch zeigte die Bevölkerung wegen des Chlorgeschmackes und des trüben Aussehens Abneigung gegen das desinfizierte Wasser (Lode).

Seit der Wende des Jahrhunderts befürwortete Dunbar die Reinigung des Wassers mit Chlorkalk.

Bis dahin hatte man die bakteriologischen Erfolge der Chloreinwirkung im allgemeinen nur an kleinen Wasserquantitäten (1 ccm) geprüft. 1902 veröffentlichte Schüder seine an größeren Wassermengen (mindestens 1 l) angestellten Untersuchungsergebnisse, die von denen anderer Autoren erheblich abwichen. Er hatte durch Versetzen der ganzen Menge des gechlorten Wassers mit Nährstoffen und nachfolgendes Bebrüten und Abimpfen eine Verbesserung der Prüfungsmethode und damit genauere Resultate erzielt.

Engels bestätigte bei der Nachprüfung die Schüderschen Resultate. Er mußte zur Abtötung der pathogenen Erreger allerdings hohe Chlordosen (etwa 100 Teile Chlor auf 1 000 000 Wasser) verwenden.

Um diese Zeit richtete Duyk in Middelkerke eine Entkeimungsanlage zur Desinfektion von täglich mehreren 100 cbm Wassers mittels des Ferrochlor-

verfahrens ein, wobei er durch Zusatz von 26 Teilen Chlorkalk und ebensoviel Eisenchlorid auf 1 000 000 Teile Wasser die Keimzahl von 5000 auf 40 im Kubikzentimeter herabdrücken konnte. Allerdings wurde das Wasser vorher durch Absitzenlassen wenigstens von den ungelösten Bestandteilen befreit und das gechlorte Wasser noch durch Howatson-Schnellfilter gereinigt. Den chemischen Vorgang kann man sich ungefähr so denken, daß Calciumchlorid, Eisenoxyd und niedrigere Oxydationsprodukte von Chlor, wie unterchlorige Säure  $\text{HClO}$  oder Chloroxyd  $\text{Cl}_2\text{O}$ , entstehen, welche schließlich in freies Chlor und Sauerstoff zerfallen. Die Wirkung ist keimtötend und bleichend; außerdem werden durch den entstehenden Eisenniederschlag Schwebeteilchen und Keime zu Boden geschlagen und dann zusammen mit den Eisenflocken abfiltriert. Nach Adam ist das Duyksche Verfahren einfach und gut.

Andere Autoren, wie Sickenberger und Kaufmann, Hühnermann und Deiter, hatten Chlor in Form von unterchlorigsaurem Natron zur Wasserdesinfektion verwandt, wobei erstere mit 2—3 Teilen wirksamen Chlors auf 1 000 000 innerhalb 5 Minuten Cholerakeime vernichteten, während letztere zur Erzielung des gleichen Erfolges 40 Teile Chlor verwenden mußten. Auch dabei wurde viel wirksames Chlor durch organische und anorganische Stoffe (Pepton, Harn, Rost, Ammoniak) gebunden. Restliches Chlor wurde durch Natriumsulfit neutralisiert.

Ballner konnte in Versuchen mit Chlorgas, das er mit Salzsäure aus Chlorkalk entwickelte und in Stärke von 15 Teilen auf 1 000 000 in Wasser löste, durch 30 minutige Einwirkung Cholera- und Typhuskeime nicht zuverlässig zur Abtötung bringen, erst Zusatz in Stärke von 50 Teilen genügte. Den Gehalt an organischen Stoffen berücksichtigte er ebenfalls nicht.

Trotzdem sich bei den Laboratoriumsversuchen die gute bactericide Wirkung und auch die praktische Brauchbarkeit des Chlors herausgestellt hatte, trotzdem es sich in der Anwendung gelegentlich Typhusepidemien mehrfach bewährt hatte, z. B. 1896 in Pola, 1897 in Maidstone und 1904/05 in Linkoln in England, 1910/11 in Montreal, Erie usw. in Amerika, trat man in Deutschland dem Chlorverfahren recht kritisch gegenüber. Man betrachtete es als eine Methode, die nur für Notfälle, also für Zeiten der Gefahr, heranzuziehen sei. So kam es, daß die Chlorbehandlung des Wassers im großen in England und Amerika schneller Eingang fand und dort auch für normale Zeiten übernommen wurde, besonders an Plätzen, wo infolge des raschen Steigens der Bevölkerungszahl nicht genügend Grundwasser zur Verfügung stand. Dabei stellte sich heraus, daß man bei entsprechender Einwirkungszeit mit recht geringem Zusatz von wirksamem Chlor auskommen konnte bis herab zu etwa  $\frac{1}{3}$  oder  $\frac{1}{4}$  g oder noch weniger auf 1 cbm Wasser, wenn auch im allgemeinen 0,5 bis 1 g als die Norm angesehen werden mußte. Nach Imhoff und Saville benutzten 1910 etwa 100 amerikanische Städte das Chlorkalkverfahren mit gutem Erfolg. 1913 wurden nach Gärtner in Amerika die ersten Chlorgasanlagen eingerichtet, deren Zahl dann rasch anwuchs, so daß sie nach Gartzweiler 1918 bereits mehrere tausend betrug. Heute gibt es in Amerika kaum ein Trinkwasserwerk, das nicht eine Chlorungsanlage besäße.

In Deutschland wurde die Chlorung des Trinkwassers im großen erst 1911 im Ruhrgebiet in Verwendung genommen gelegentlich einer durch Genuß nicht filtrierten Flußwassers hervorgerufenen Typhusepidemie, wobei nach entsprechender Behandlung des Trinkwassers der Erfolg nicht ausblieb (Brunns).

## Wirkung des Chlors.

### a) Chemisch.

Die angeführten theoretischen Versuche und die Beispiele der Praxis lehren, daß die Wirkung der verschiedenen Chlorpräparate im wesentlichen auf ihrem Gehalt an aktivem Chlor beruht. Wie man sich letzten Endes die eigentliche Wirksamkeit des Chlors bei der Desinfektion des Wassers vorzustellen hat, darüber sind die Meinungen noch verschieden. Krönig und Paul sehen die Desinfektionskraft des Chlors nicht nur in seiner Oxydationswirkung, sondern auch in spezifischen Eigenschaften begründet. Baker nimmt ebenfalls als Ursache der Desinfektionswirkung nicht so sehr Oxydation an, sondern Bildung giftiger Zwischen-substanzen, Produkte der Reaktion des Chlors mit Lipoiden und Proteinstoffen der Bakterien. Nach Arnold, Heinz und anderen wirkt Chlor 1. durch Substitution, indem es organischen Verbindungen Wasserstoff entzieht unter HCl-Bildung, wobei zugleich an Stelle der H-Atome Chloratome in die Verbindungen eintreten. Hierauf beruht die Chlorbleiche der Farbstoffe. 2. durch Entwicklung von naszierendem Sauerstoff bei Gegenwart von Wasser, also durch Oxydation.  $\text{H}_2\text{O} + 2\text{Cl} = 2\text{HCl} + \text{O}$ , wie aus der angeführten Formel hervorgeht, 3. durch Salzsäurebildung. Die entstandene Salzsäure bindet sich jedoch unmittelbar an die im Wasser vorhandenen Carbonate und tritt dadurch nicht in Erscheinung.

In chemischer Hinsicht hat also Chlor in zweierlei Beziehung oxydierende Wirkung, nämlich durch direkte Entziehung von Wasserstoff und außerdem durch Bildung von Sauerstoff in statu nascendi, sog. aktivem Sauerstoff. Je fester die Bindung der Wasserstoffatome im angegriffenen Molekül ist, desto weniger werden sie direkt entrissen werden können und desto mehr wird der „aktive“ Sauerstoff zur Wirkung gelangen.

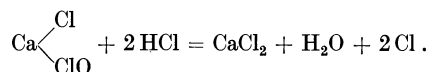
So wenig Chlor in trockenem Zustand andere trockene Stoffe angreift, so heftig kann es mit ihnen bei Gegenwart von Wasser reagieren. Trockenes Chlor sucht also immer Wasser an sich zu ziehen, um Reaktionsmöglichkeit zu gewinnen. Dies verleiht ihm die Fähigkeit, organische Stoffe, die gewöhnlich kleinere oder größere Mengen Wasser enthalten, anzugreifen und in der Folge zu zerstören. Denn wenn Chlor die nötige Feuchtigkeit erst gefunden hat, so tritt seine heftige Affinität zu dem in organischen Körpern enthaltenen Wasserstoff in Erscheinung. Die dabei entstehenden Chlorverbindungen haben den Zerfall des organischen Stoffes zur Folge. Je leichter zersetzlich dieser ist, desto rascher wird der Wasserstoffbestandteil gebunden. Trotzdem Wasser eine recht stabile Wasserstoffverbindung darstellt, wird es, wenn auch langsam, zersetzt unter Bildung von Salzsäure und Sauerstoff. Gegenwart oxydierbarer Stoffe und Sonnenlicht beschleunigen den Vorgang. Der dabei freiwerdende Sauerstoff ist „im Zustand der Entstehung“ zu besonderer Wirkung befähigt. Organische belebte und unbelebte Stoffe weisen bezüglich der Bindung des Wasserstoffs nicht die Stabilität auf wie Wasser. Wenn Chlor im trockenen Zustand auf die genannten organischen Substanzen einwirkt, wird es also zur Erlangung seiner Reaktionsfähigkeit diesen zunächst Feuchtigkeit entziehen und dann ihren Wasserstoffgehalt angreifen. Beim Umsetzungsvorgang dieser Stoffe mit Chlor, der rascher erfolgt als beim Wasser, kann nach der chemischen Bauart und den äußeren Einflüssen (Licht, Wärme usw.) der ganze Gehalt an Wasserstoff des reagierenden Moleküls zur



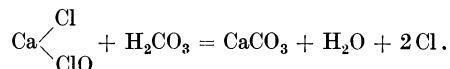
Salzsäurebildung herangezogen werden, wobei der Wasserstoff in dem in Rede stehenden Molekül durch Chlor substituiert wird, oder es kann nur ein Teil des Wasserstoffgehaltes für die Reaktion mit dem Chlor verwandt werden.

Neben den Hauptvorgängen, deren Produkte Sauerstoff und Salzsäure sind, laufen noch nach den äußeren Einflüssen sich richtende Nebenprozesse einher, bei denen Chlorsauerstoffverbindungen verschiedenen Grades ( $\text{HClO}$ ,  $\text{HClO}_3$  u. a.) entstehen, die wenig Konstanz zeigen und beim Zerfall oxydierend wirken können. Der Einfluß von Chlor auf andere besonders organische Stoffe ist also durchaus nicht einheitlicher Natur, wenn er auch in erster Linie durch Entzug von Wasserstoff, durch Oxydation mittels aktiven Sauerstoffs und durch Bildung von Chlorsubstitutionsverbindungen in Erscheinung tritt. Von Bedeutung hierfür ist außer den bereits erwähnten äußeren Einwirkungen wie Licht und Wärme noch der Verteilungszustand des Chlors und der Reaktionskörper. In gasförmigem Zustande, also in feinsten Verteilung befindliche Stoffe, werden leichter und rascher reagieren als in Wasser gelöste, und diese wiederum leichter und rascher als in fester Form vorliegende, wobei für den letzten Fall die verschiedene Dichtigkeit nicht ohne Bedeutung sein kann. Speziell in Wasser gelöste Gase werden sich, soweit sie überhaupt für Chlor angreifbar sind, mit Chlor rasch umsetzen. Da Chlor so starke Wirkungen zeigt, so liegt es nahe anzunehmen, daß auch manche seiner Umsetzungs- und Substitutionsprodukte, besonders solche, in denen viel Chlor vertreten ist, ähnliche Wirkung äußern. Das muß sich sinngemäß da am meisten bemerkbar machen, wo auch das gewöhnliche Chlor recht scharf in seiner Wirkung hervortritt, also beim Einfluß auf kleinste tierische und pflanzliche Organismen. Und es gibt in der Tat organische Chlorverbindungen der Amino- ( $\text{NH}_2-$ ) und Imino- ( $\text{NH}=\text{}$ ) Gruppe sowie des Methans, die keimtötende, also desinfizierende, Kraft haben.

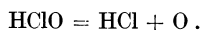
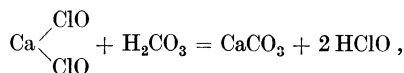
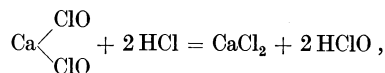
Hypochlorite, wie Chlorkalk oder Calciumhypochlorit, wirken dadurch, daß selbst schwache Säuren, wie Kohlensäure oder organische Säuren, Chlor entwickeln. (Arnold a. a. O.)



Chlor wirkt dann wie vorher angegeben weiter und bildet Sauerstoff in statu nascendi.



Zum Teil wird der Chlorkalk, chemisch Calciumchloridhypochlorit,  $\text{Ca} \begin{array}{l} \text{Cl} \\ \text{ClO} \end{array}$ , beim Auflösen in Wasser auch in  $\text{Ca} \begin{array}{l} \text{ClO} \\ \text{ClO} \end{array}$  und  $\text{CaCl}_2$  zerfallen. Das Calciumhypochlorit wird durch Säuren weiter zersetzt



Die unbeständige unterchlorige Säure wird sich in Salzsäure und freien Sauerstoff oder ähnliche Produkte zersetzen. Bei Verwendung von Chloriten wird immer ein Teil des Chlors an die Base, in diesem Falle das Calcium, gebunden bleiben. Außerdem wird beim Angriff auf organische Substanzen die Oxydation durch naszierenden Sauerstoff im Vordergrund stehen, während der direkte Entzug von Wasserstoff zurücktreten wird.

Die Verwendung anderer Chlorpräparate, wie Natriumhypochlorit, der Hyperchlorite, wie Calciumhyperchlorit (= Caporit), auch des Ferrochlorverfahrens nach D u y k beruht auf keinem anderen Prinzip, als daß an und für sich nicht feste Chlorsauerstoffverbindungen in niedere Produkte und freien Sauerstoff oder freies Chlor zerfallen, welches letzteres mit Wasser wieder freien Sauerstoff *in statu nascendi* bildet.

### b) Auf Bakterien.

Die Wirkung auf den Bakterienkörper soll nach Nissen in biologischer Beziehung Abtötung zur Folge haben, nicht Entwicklungshemmung. Aus Versuchen an Milzbrandsporen habe er entnommen, daß Entwicklungshemmung erst dann eintrete, wenn die Chlorkalkkonzentration Vernichtung der Sporen zur Folge habe; unterhalb dieses Konzentrationsminimums habe Chlorkalk überhaupt keinen Einfluß. Nach Stokes und Hachtel bleiben trotz der Chlorung zuweilen viele Bakterien am Leben, besonders bei Anwesenheit reichlicher organischer Substanzen; auch Sporen blieben keimfähig, so daß also Wasser schon kurze Zeit nach der Chlorung wieder zahlreiche Bakterien aufweisen könne.

Wird nun durch Chlorung wirklich Abtötung oder nur Hemmung der Bakterien erzeugt? Zum Vergleich sei die Wirkung anderer Desinfektionsmittel herangezogen! Hahn, Süpfle und Müller wiesen für Sublimat experimentell nach, daß Milzbrandkeime, die tagelang, ja wochenlang in Sublimatlösung gelegen waren, durch Behandlung mit Flüssigkeiten von größerer adsorptiver Kraft, als sie der Bakterienleib auf die Sublimatlösung besitzt und Verpflanzen auf optimalen Nährboden wieder lebensfähig gemacht werden können. Es kann sich hier also lediglich um Schädigung, etwa eine Art Lähmung oder Hemmung der Milzbrandkeime durch Sublimat gehandelt haben, das dann durch das stärkere Adsorpens aus dem Bacillenleib entfernt wurde. Chemische Bindung mit dem Bacillenleib, von der man doch annehmen muß, daß sie in einem bestimmten Maße irreversibel ist, kann hier noch nicht vorgelegen haben; und ebensowenig Verteilung nach dem Henryschen Gesetz, da diese im allgemeinen erst bei höheren Konzentrationen des Desinfektionsmittels eintritt, wie sie in der Praxis nicht verwandt werden. Von anderer Seite wurden in analogen Versuchen ähnliche Erfolge wie von Hahn *usf.* erzielt. Es ergibt sich da eine Reihe Fragen, die noch der Lösung harren. Ist lediglich durch Adsorption des Desinficiens überhaupt einwandfreie Abtötung der Bakterien möglich oder muß dazu noch chemische Absorption durch den Bakterienkörper treten? Die Art des Aufschwemmungsmittels, insbesondere sein Eiweißgehalt, kann dabei nicht ohne Einfluß sein. Für den Vorgang der Adsorption ist Rückwandlung und Wiederaufleben der Bakterien nach Ausschaltung des Desinficiens möglich und nachgewiesen. Wäre nun nicht doch auch bei einem bestimmten geringen Grade der chemischen und physikalischen Absorption, also etwa bald nach Beginn des Prozesses, ein

ähnlicher rückläufiger Prozeß und damit Regeneration der Keime denkbar? (Vgl. Dunbar, Leitfaden für d. Abwasserrf., II. Aufl. 1912, S. 544.) Langer faßte auf Grund der Arbeiten von Hairi sowie von Elmanowitsch und Zaleski den Reaktionsprozeß zwischen Chlor und Bakterienleib als Resorption, also als chemische Bindung auf (und nicht als Oxydation im Gegensatz zur allgemeinen Meinung). Nach ihm ist die Resistenz der einzelnen Bakterienarten gegenüber dem Chlor eine verschiedene. So wurde in einer mit Leitungswasser hergestellten Coli-aufschwemmung, deren Chlorzusatz von 2 mg auf 1 000 000 bereits nach 1 minutenlanger Einwirkungsdauer mit Natriumthiosulfat neutralisiert wurde, der ursprüngliche Keimgehalt von 20 000 im ccm auf 210 nach 2 Minuten, auf 180 nach 4 Min., auf 105 nach 6 Min., auf 115 nach 8 Min. und auf 110 nach 10 Min. herabgedrückt. In einem analogen Versuch mit Staphylococcus aureus, bei dem ebenfalls nach 1 Min. neutralisiert wurde, sank der Keimgehalt von 8000 nach 2 Min. auf 480, nach 4 Min. auf 280, nach 6 Min. auf 176, nach 8 Min. auf 27 und nach 10 Min. auf 33. Während sich also bei Coli die volle Wirkung bereits nach 1 Min. zeigte und durch Neutralisation fast ganz ausgeschaltet wurde, trat sie bei den Staphylokokken erst nach mehreren Minuten ein und setzte sich auch nach der Neutralisation des Chlors fort. Die Wirkung des Chlors muß also eine außerordentlich rasche sein. Die Irreparabilität des Effektes gestattet einen gewissen Schluß, daß es sich bei der Chloreinwirkung auf den Bakterienleib tatsächlich um Vorgänge chemischen Charakters handelt, also um feste Bindungen. Es ist ja auch bekannt, daß durch Einwirkung von Chlor auf Kolloide unlösliche Eiweißverbindungen ausgefällt werden können. Aus den Versuchen Langers und anderer geht ferner hervor, daß die Resultate in erster Linie abhängig sind von der Stärke der angewandten Chlorkonzentration. Bei Zusatz geringerer Chlorgrade, etwa 0,2—0,5 auf 1 000 000, bleibt fast stets ein Rest von Keimen lebend. (Gemeint ist bei Verwendung von Reinkulturen z. B. aus Coli oder Staphylokokken, wie es bei Langer der Fall war, nicht etwa ein Rest besonders widerstandsfähiger Sporenbildner.) Wäre es im Hinblick hierauf nicht möglich, anzunehmen — und hiermit soll an die zuerst gestellte Frage angeschlossen werden —, daß durch Chlorung mit geringen Dosen die Keime bzw. wesentliche Teile derselben nur scheinbar getötet werden, daß sie lediglich etwa ihre Pathogenität, ihre Wachstumsfähigkeit, ihre Fortpflanzungsfähigkeit oder andere Funktionseinheiten ganz oder für eine gewisse Zeitspanne verlieren, dabei aber trotzdem am Leben bleiben? Auf diese letztere Fragestellung soll weiter unten noch einmal eingegangen werden.

Während man in früheren Jahren von Laboratoriumsversuchen ausgehend mit relativ hohen Chlorzusätzen arbeitete, kam man im Lauf der Zeit, wie bereits erwähnt, auf immer geringere Chlordosen zurück. Man verwandte dafür reineres, gegebenenfalls vorgereinigtes Wasser und sorgte für möglichst intensive, maschinell bewirkte Vermischung des Chlors mit dem Wasser und längere Einwirkungsdauer. Wenn möglich, werden heutzutage in der Wasserwerkpraxis je nach dem Grade der Reinheit des zu verwendenden Wassers nur noch Bruchteile eines Grammes auf den Kubikmeter Wasser angewandt. Bezüglich des bakteriologischen Erfolges wird hauptsächlich auf einwandfreie Unschädlichkeit der krankheitserregenden Keime, also insbesondere der Cholera-, Typhus- und Dysenteriekeime gesehen. Völlige Sterilisierung des Roh-

wassers wird gar nicht angestrebt. Es hat sich ja auch längst herausgestellt, daß sie nicht notwendig und unter gewöhnlichen Verhältnissen auch gar nicht erreichbar ist. Insbesondere schaden die sporenbildenden Heubacillen in keiner Weise. Die Sporen würden auch durch Kochen nicht vollkommen vernichtet. Durch Abkochen des Wassers läßt sich aber erfahrungsgemäß jede Infektionsgefahr ausschließen. Also ist auch bei der Chlorbehandlung restlose Vernichtung der Heubacillensporen nicht notwendig und auch solcher anderer Keime nicht, die bei oraler Zuführung erfahrungsgemäß harmlos sind, wenn sie auch bei parenteralem Eindringen Schaden stiften können.

Durch den Chlorzusatz werden auch andere Mikroorganismen tierischer und pflanzlicher Art, wie Protozoen und Crustaceen, die in See-, Talsperren- und Flußwasser vorkommen, in einem gewissen Maße geschädigt oder vernichtet. Nach Wilhelmi ist ja deren Widerstandsfähigkeit gegen verschiedene Chlorkonzentrationen eine verschiedene. Brush berichtet von Erfolgen in dieser Beziehung gegenüber *Synura* und anderen Organismen an der Catskill-Leitung in Neuyork. Am besten bewährte sich hier Chlorung in Verbindung mit Kupfersulfat. Nach Wilhelmi erscheint die Bekämpfung der Wandermuschel *Dreissensia* mit zeitweiliger Chlorung aussichtsreich (Fall Glambocksee).

Von der Temperatur, wie sie gewöhnlich in unseren Breiten herrscht, ist nach Selter und Hilgers, nach Hilgers und Tietz der Desinfektionserfolg des Chlors nicht abhängig.

Waren die antibakteriellen Erfolge mit den beschriebenen Chlorpräparaten im allgemeinen praktisch auch recht gute, so merkte man doch bald, daß die Wirkung gleicher Konzentrationen Chlors auf verschiedene Wässer mit ungefähr dem nämlichen Keimgehalt eine ungleiche war, trotzdem sich die Wässer in ihren physikalischen Eigenschaften sehr ähnelten. Da Chlor von jeher als sehr aktives, stark oxydierendes Mittel bekannt war, lag es nahe, an den Einfluß chlorbindender, oxydabler Substanzen im Wasser zu denken; das sind besonders organische Stoffe. Hatte doch Ohlmüller bezüglich der Wirkung des Ozons bereits bemerkt, daß es bei stark mit lebloser organischer Substanz verunreinigten Bakterienaufschwemmungen zuerst die organische Substanz oxydiert und dann erst, soweit es noch in genügender Menge vorhanden sei, die Bakterien schädigt. Die oxydablen Substanzen werden im allgemeinen durch Kaliumpermanganat gebunden. Die Arbeiten von Lode und Grimm zeigten jedoch, daß die Oxydierbarkeit durch Kaliumpermanganat dem Verbrauch an Chlor nicht parallel geht. Manche derartige Stoffe, wie z. B. Harnstoff oder Asparagin werden durch Kaliumpermanganat wenig angegriffen. Glaser, E. Hairi, Elmanowitsch und Zaleski, Antonowsky, Keiser, stellten fest, daß Chlorbindung und Kaliumpermanganatverbrauch nur bei Abwesenheit von Eiweißzerfallprodukten einander entsprechend verlaufen. Sind letztere vorhanden, z. B. faulender Harn oder Pepton, so steigt die Chlorbindungsziffer viel rascher als die Oxydierbarkeit durch Kaliumpermanganat. Anwesenheit von Körpern mit Kohlenhydratcharakter, wie Rohrzucker, Stärke u.s.f., läßt den Kaliumpermanganatverbrauch in die Höhe gehen, nicht aber die Chlorbindungsziffer. Hatten früher schon einzelne Autoren verlangt, man müsse zur Sicherstellung des Desinfektionserfolges noch einige Zeit nach der Chlorung freies Chlor in Spuren im Wasser nachweisen können, so forderten dementsprechend Elmanowitsch und Zaleski, man solle bei Wasser-

prüfungen stets die Chlorbindungszahl neben der Oxydierbarkeit feststellen zur Vermeidung eines ungenügenden Chlorzusatzes. Es bildeten sich in der Folgezeit auch mehrere Verfahren zur Bestimmung des Chlorbindungsvermögens, der „Chlorzahl“, heraus, so das nach Nikolay, nach Froboese, nach Pecker, Verfahren die im wesentlichen darin bestehen, daß wirksames Chlor in alkalischer oder neutraler Lösung im Überschuß dem zu entkeimenden Wasser zugegeben und nach einiger Zeit der Einwirkung der noch freie Chlorrest (mit Natriumthiosulfat unter Zugabe von Jod) zurücktitriert wird. Man hat in letzter Zeit die Methode bedeutend vereinfacht (Bruns). Nach Glaser entspricht die Höhe der Chlorbindungszahl bei manchen Stoffen, z. B. Pepton, nicht genau der Konzentration dieser Stoffe. Er sieht die Ursache darin, daß diese Vorgänge dem Gesetz der monomolekularen Reaktionen entsprechend ablaufen. Die Chlorbindungszahlen verhalten sich nach Bruns bei Zusatz von 1—2 mg/l nach 10minütiger Einwirkung ungefähr folgendermaßen:

	KMnO <sub>4</sub> - Verbrauch	Chlorbindungszahl
Destilliertes Wasser . . . . .	0,1—0,4 mg/l	0,2—0,3 mg/l
Leitungswasser . . . . .	6—10 mg/l	0,2—0,3 mg/l (bei gestörter Filtration, Hochwasser, großer Kälte 1 mg u. höher)
Flußwasser . . . . .	15—20—30 mg/l	0,5—2 mg/l

Der größte Teil des Chlors innerhalb der Chlorbindungszahl wird sofort nach Zusatz gebunden. Absolute Zahlen für das Chlorbindungsvermögen lassen sich nicht angeben, da im allgemeinen um so größere Chlormengen verbraucht werden, je mehr der Chlorzusatz beträgt. Glaser sieht den Grund hierfür im Massenwirkungsgesetz und folgert, daß die Reaktionsgeschwindigkeit und die Menge der Endprodukte „eine Funktion der Konzentrationen der in Reaktion tretenden Substanzen“ darstellt. Für die Wasserwerkpraxis spielt die Zugabe extrem großer Chlormengen keine Rolle, da die Rücksicht auf den Geschmack allzu großen Chlorzugaben eine Grenze setzt. Hier genügen Zusätze innerhalb der von Bruns bezeichneten Grenzen.

Die Bestimmung des Chlorbindungsvermögens trägt also in sehr vorteilhafter Weise zur Gewinnung eines Urteils über die Brauchbarkeit von Wässern zu Trinkwasserzwecken bei, da sich ja gerade fäkale Verunreinigung dabei durch Erhöhung der Zahl kundgibt. Außerdem schafft die Bestimmung der Chlorzahl die Möglichkeit, bei der Entkeimung über das eigene Chlorbindungsvermögen des Wassers hinaus mit einem Minimum an wirksamem Chlor zu arbeiten, ein sehr erstrebenswertes Prinzip, da ja dadurch unangenehme Geschmacksveränderungen am besten vermieden werden. Selbstverständlich ist zur Erzielung der Wirkung außer möglichst intensiver Vermischung auch eine gewisse Reaktionszeit erforderlich, wenn auch nach Glaser der größte Teil der Chlorbindung sofort nach Zusatz des Desinfektionsmittels eintritt. Es gilt für die Praxis der Satz: Je kürzer die Einwirkungszeit, desto höher die zur Entkeimung nötige Chlorosis. Der Vorteil im Betrieb der Wasserwerke liegt also darin, nach mechanischer Reinigung des Wassers durch Filterung lange und intensive Einwirkung des Chlors auf das Wasser zu bewerkstelligen, am besten im Rohrsystem der Druckwasserleitungen oder in großen Reservoirien. Denn besonders im Rohrsystem der Druckwasserleitung besteht, abgesehen von der Unmöglichkeit, daß sich Keime

durch Hängenbleiben an den Wänden der Chloreinwirkung entziehen, die Gelegenheit zur restlosen Absorption des Chlors und damit zur Ausschaltung jeglicher Geschmacks- und Geruchsverschlechterung. Nur nebenbei sei erwähnt, daß im Trinkwasser eventuell zurückbleibende kleine Reste freien Chlors in keiner Weise gesundheitsschädlich sind, da sie beim Genuß durch die im Magen befindlichen organischen Substanzen sofort gebunden werden.

### Arten, Mittel und Technik der Chlorung.

Nach Besprechung der chemischen und bakteriologischen Wirkung des Chlors ergibt es sich von selbst, im Anschluß auf die gebräuchlichsten Arten und die Technik der Trinkwasserchlorierung einzugehen. Kurz gesagt, dienen als Chlorungsmittel die Hypochlorite des Calciums und Natriums, die je nach ihrer Darstellung verschiedenen Chlorgehalt aufweisen, und Chlorgas. Es war das Gegebene, daß man als erstes Mittel zu Traubes Zeiten den gewöhnlichen Chlorkalk benutzte; stellte er doch überhaupt das Chlorungsmittel der damaligen Zeit dar. Guter Chlorkalk, ein Gemisch aus Calciumchloridhypochlorit und Calciumhydroxyd, hergestellt durch Überleiten von Chlorgas über trockenes Calciumhydroxyd bis zur Sättigung bei 25°, ist ein weißes Pulver mit einem Gehalt von 25—36% wirksamen Chlors. Das deutsche Arzneibuch verlangt einen Mindestgehalt von 25%. In Wasser löst sich das Calciumchloridhypochlorit,

$\text{Ca} \begin{matrix} \text{Cl} \\ \text{ClO} \end{matrix}$ , während das Calciumhydroxyd zum größten Teil ungelöst bleibt.

Chlorkalk besitzt geringe Wertbeständigkeit und wird bereits durch die Kohlensäure der Luft zersetzt. Nach Imhoff wird er am besten in 2proz. Lösung verwandt. Es ist dabei vorteilhaft, mit 2—3 Behältern zu arbeiten, einen zum Mischen, einen zum Absetzen, einen als Vorratsraum, die man umschichtig benutzt und aus denen man entsprechende Mengen Chlorkalklösung abfließen läßt. Vom entstehenden Schlamm, der etwa 10% beträgt, darf unter keinen Umständen etwas in den Abfluß kommen. Die Lösung ist häufig auf ihren Chlorgehalt zu kontrollieren. Nach Grimm bestehen die hauptsächlichsten Vorteile der Chlorkalkdesinfektion in der Billigkeit des Verfahrens, im Fehlen jeglicher giftiger Nebenprodukte und in der Möglichkeit der Improvisation, so daß innerhalb ganz kurzer Zeit ohne große Neuanlagen eine solche Zusatzeinrichtung für größere oder kleinere Betriebe geschaffen werden kann. Nachteile sind die Gefahr des Mitgerissenwerdens ungelöster Partikel, die den Geschmack beeinflussen, sowie die Unmöglichkeit der Automatisierung einer genauen Abmessung der Zusatzmengen, die also stets von Menschenhand vorgenommen werden muß. Denn wegen seiner hyroskopischen Eigenschaften klumpt sich Chlorkalkpulver stets zusammen, so daß nichts anderes übrig bleibt, als es abzuwiegen. Außerdem muß Chlorkalk vor Gebrauch stets auf seinen Chlorgehalt untersucht werden. Denn nicht dauernd luftdicht abgeschlossenes Chlorkalkpulver gibt innerhalb kurzer Zeit von seinem Chlorbestandteil ab, so daß der im Handel erhältliche Chlorkalk nicht selten nur 20—15% oder noch geringeren Gehalt an wirksamem Chlor besitzt. Dazu veranlaßt Chlorkalk wegen seiner Zersetzlichkeit in den Rohrleitungen Ablagerung von Calciumcarbonat, das mit der Zeit zur Verkrustung führen kann.

Das Calciumhypochlorit der chemischen Fabrik Griesheim-Elektron,  $\text{Ca} \begin{matrix} \text{ClO} \\ \text{ClO} \end{matrix}$ ,

das auch kohlensauren Kalk enthält, stellt ein graues, trockenes, wenig hygroskopisches Pulver dar, das zwar handlicher ist als Chlorkalk, jedoch auch etwa die Hälfte mehr kostet. Im Geschmack und in der Wirksamkeit ist es dem Chlorkalk gleich. Es ist seit einigen Jahren vor dem Kriege im Handel erhältlich. Sein Gebrauch bietet den Vorteil, daß es nicht abgewogen zu werden braucht, sondern abgemessen werden kann, so daß es sich durch automatische Einrichtung zusetzen läßt. Wenn dabei auch Fehler von 10—15% nach oben und unten vorkommen können, so bietet das Verfahren doch noch hinreichende Genauigkeit. Während des Krieges war Calciumhypochlorit eine Zeitlang nicht erhältlich, so daß als Ersatz Chlorkalk benutzt werden mußte. Dies und der relativ hohe Preis gaben die Veranlassung, von dieser Methode, die sich sonst bewährte, Abstand zu nehmen.

Bessere Erfahrungen wurden nach der Literatur mit dem Calciumhyperchlorit, dem „Caporit“, der chemischen Fabrik Griesheim-Elektron gemacht. Nach den Mitteilungen der Fabrik handelt es sich um hochprozentigen Chlorkalk mit einem Chlorgehalt von 70—75%, der nach Patentverfahren hergestellt ist und weitgehend wasserlöslich und lange haltbar sein soll (Wiedemann, King). Es stellt ein grauweißes, wenig hygroskopisches Pulver dar. Die bactericide Wirkung ist nach Langer, Wesenberg, Ditthorn, Spitta, Weichardt und Wolff, Ficker und Kadisch eine einwandfreie; die pathogenen Erreger wurden bei einem Verhältnis von 0,2 g auf 1 l alle vernichtet, der Geschmack wurde durch Wasserstoffsperoxydzusatz neutralisiert. Das Mittel wird auch in kleinen Glasröhren verpackt in den Handel gebracht, die zur Entkeimung für je einen Liter Wasser bestimmt sind. Diese Packung war während des Krieges für Heereszwecke bestimmt. In solch kleinen Quantitäten und solcher Packung ist es jedoch viel zu sehr überteuert; im großen ist der Preis eher ein entsprechender. Vor dem Kriege vermochte es bezüglich seines Preises unter Zugrundelegung des Chlorgehaltes und seiner Handlichkeit mit dem Chlorkalk zu konkurrieren.

Ein weiteres Chlorungsmittel ist in den Hypochloritlaugen gegeben, die mit einem Chlorgehalt von etwa 7—12% einerseits fabrikmäßig hergestellt im Handel erhältlich sind, die aber andererseits auch an Ort und Stelle in Elektrolyseuren aus abgekühlten Kochsalzlösungen erzeugt werden können in Apparaten, wie sie von Siemens & Halske sowie von der Fabrik Arthur Stahl in Aue i. Sa. geliefert werden. Das System „Billiter“ der Firma Siemens & Halske, das an den Kaliwerken Aschersleben ausprobiert ist, soll sich nach Quaink bewähren. Die elektrisch-chemischen Vorgänge sind die, daß an der Kathode freies Natrium entsteht, das sich mit Wasser sofort zu NaOH verbindet, während sich das an der Anode freiwerdende Chlor mit der entstandenen Natronlauge zu NaOCl umsetzt. Die Abkühlung ist notwendig zur Verhinderung der Bildung höher oxydierter Chlorsäurestufen, insbesondere des Natriumchlorats. Als Endprodukte resultieren unterchlorigsaures Natrium und Wasserstoff.  $\text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} = \text{NaClO} + \text{H}_2$  oder  $2\text{NaOH} + 2\text{Cl} = \text{NaOCl} + \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O}$ . Das unterchlorigsaure Natron ist ein Salz, das sich mit organischen Stoffen, Carbonaten in HClO, unterchlorige Säure, umsetzt, die leicht ihren Sauerstoff abgibt. Also auch hier wirkt nascierender Sauerstoff. Im Vergleich zu Chlorkalk ist die keimtötende

Wirkung der Hypochloritlauge bei Anwendung gleicher Mengen wirksamen Chlors dieselbe. Bezug fertig hergestellter Hypochloritlauge aus Fabriken, des sog. Eau de Labarraque, für Wasserentkeimung rentiert sich im allgemeinen wegen der Kosten, d. h. Transportkosten, bei dem relativ geringen Chlorgehalt nicht. Sie kann für Kleinbedarf nach Rasser auch selbst angefertigt werden. Im Eigenbetrieb mittels Stahlschen Elektrolyseurs hergestellt, kommt die Lauge billiger. Das Verfahren eignet sich natürlich nur für größere oder kleinere Betriebe, wo elektrische Kraft zur Verfügung steht. Sein Vorteil beruht in der leichten Dosierbarkeit und in der nur geringe Aufmerksamkeit erfordernden Bedienung.

Die Methode der Neuzeit ist die Wasserbehandlung mit gasförmigem Chlor, das, in Stahlflaschen komprimiert, in verflüssigter Form im Handel erhältlich ist. Das Verfahren, das praktisch zuerst in Amerika 1913 angewandt wurde, eignet sich für Wasserwerke jeder Größe und ist sehr handlich, da verschiedene Firmen, wie „Bamag“ (Berlin-Anhaltische Maschinenbau A.-G.) in Berlin, „Chlorator“-G. m. b. H., früher Triton-Ges., in Berlin, „Agwa“ in Leipzig, Zusatzapparate in den Handel bringen, die genügend genau automatisch arbeiten, die einfach zu bedienen und nicht zu teuer sind. Die Befürchtung, daß das freie Chlor die eisernen Wasserleitungsröhren angreifen würde, hat sich nicht bestätigt. Man hat nur darauf zu achten, daß sich im Rohrnetz keine Vakuumstellen bilden. Man kann bezüglich der Chlorzuleitung zweierlei Systeme unterscheiden.

a) Das Darnallverfahren, bei dem das Chlorgas direkt in das zu entkeimende Wasser geleitet wird. In Deutschland baut nach diesem System die „Bamag“ ihre Apparate. Es kam bei dieser Zuleitungsmethode zwar ein Fall in Amerika in Sacramento vor (Gartzweiler), bei dem das Chlorgas, das möglicherweise nicht ganz richtig gelöst war, unter Vakuum in der Rohrleitung z. T. aus dem Wasser frei wurde, an den hochgelegenen Punkten sich sammelte und die eisernen Leitungsrohrteile anfraß bzw. zerstörte. Doch blieb dieser Fall vereinzelt.

b) Das Ornsteinpatent, bei dem das Chlor indirekt in das Wasser gelangt, nachdem durch eine besondere mechanische Vorrichtung intensive Mischung, d. h. Lösung des Gases mit einem kleinen Teil Wasser vorausgegangen ist. In Wasser löst es sich ja reichlich. Nach Gartzweiler nimmt ein Vol. Wasser bei 760 mm Druck und 0° 4,6 Vol., bei 10° 2,9, bei 15° 2,2, bei 20° 1,5 Vol. Chlorgas auf. Die Gaslösung wird dann in entsprechendem Verhältnis zu dem entkeimenden Wasser zugesetzt. Nach dem zweiten System arbeitet in Deutschland die Chlorator-G. m. b. H. und die Agwa.

Die Apparate setzen sich im Prinzip zusammen aus einem Chlordruckregler oder einem Reduzierventil mit Manometern, der Chlormeißeinrichtung und der Chlorabsorptions- bzw. der Chlorlösungseinrichtung, die mit Ausnahme der Chloreinführungseinrichtung der Bamag gewöhnlich zusammen auf einer Platte montiert sind. Die Apparateile sind im allgemeinen durch Hartgummirohrleitungen miteinander verbunden und haben sowohl Anschluß an eine oder mehrere Stahlflaschen mit dem Vorrat flüssigen Chlors als auch an eine Wasserzuführungsleitung und an eine Chlorwasserableitung. Das Gas gelangt aus der Stahlflasche zunächst in den Chlordruckregler oder in das Reduzierventil, wo der in der Stahlflasche herrschende Druck von 4—8 Atmosphären auf einige



Zentimeter Wassersäule erniedrigt wird. Dazwischen kann noch ein Ventilstock eingeschaltet sein, der beim Auswechseln der Platten einen Abschluß ermöglicht. Manometer gestatten beim Reduzierventil die Kontrolle des Gasdrucks, beim Chlordruckregler sind sie nicht nötig. Letzterer besteht aus einer Metallkapsel mit einem dünnen, bei wechselndem Druck beweglichen Metalldeckel, der einen Winkelhebel trägt, der die Zufuhr und damit den Druck reguliert. Der Gasdruck in der Stahlflasche stellt in gewissem Sinne auch die Betriebskraft für das Verfahren dar. Nach Passieren des Druckreglers bzw. des Reduzierventils gelangt das Gas in die Meßvorrichtung, die nach verschiedenen Prinzipien konstruiert sein kann. So nach Art des Kippmessers, bei dem das Gas auf einer Zuleitungsröhre unter das in Schwefelsäure gesetzte, durch eine Scheidewand in 2 Hälften geteilte und nach beiden Seiten kippbare Meßgefäß tritt, das infolge einer Kippbewegung dann jedesmal den Inhalt einer Hälfte durch die Schwefelsäure unter eine Glasglocke entweichen läßt. Nach der Zahl der ausgeführten Kippbewegungen, die regulierbar ist, läßt sich dann aus Tabellen die Gasmenge berechnen. Tritt z. B. alle 10 Sekunden eine Kippbewegung ein, so beträgt die durchgehende Chlormenge in einer Stunde 54 g; tritt die Bewegung alle 20 Sekunden ein, so beträgt die Chlormenge 27 g; bei erst alle 30 Sekunden eintretenden Bewegungen 18 g. Eine andere Methode stellt das Druckdifferenzverfahren dar, bei dem das Chlor durch eine Capillare strömt. Der Druckverlust, der dabei eintritt, kann an einem U-förmigen Flüssigkeitsmanometer abgelesen werden. Aus der jeder Capillare beigegebenen Eichentabelle läßt sich die bei der jeweilig eingestellten Druckdifferenz durchgehende Chlormenge ersehen. Ein weiteres Verfahren der Messung ist das mittels eines in einer Glasröhre befindlichen gläsernen Schwimmers, dessen regulierbarer Stand den Gasdurchtritt regelt und zugleich die durchgetretene Gasmenge angibt. Vom Meßapparat tritt das Gas in die Lösungseinrichtung. Diese besteht beim Ornsteinverfahren aus einem Mischgefäß aus Glas oder einem Absorptionsturm. Im ersteren Falle wird das Chlorgas durch einen aus einer Düse kommenden Wasserstrahl gelöst, der eine stark wirbelnde Bewegung erzeugt; im letzteren Falle wird es vom Wasser gelöst, das über poröses Material herabfließt und dem von unten das Chlor entgegengeführt wird. Bei der Bamaganlage besteht die Chloreinführungseinrichtung, soweit die Firma von ihrem Patent etwas bekanntgegeben hat, in der Hauptsache aus einer Düse mit einer ringförmigen Kammer. Letzterer wird Druckwasser in tangentialer Richtung zugeführt. Durch den in der Kammer entstehenden Wasserwirbel mit hoher Winkelgeschwindigkeit bildet sich zentral ein Vakuum. Zu dieser Stelle wird Chlorgas zugeleitet und durch das Druckwasser aufgenommen. Von der aus der Hohl Düse austretenden Chlorgaswassermischung wird infolge der Zentrifugalkraft in der umgebenden Wassermenge ein Kegel erzeugt. Die Ausbreitung der Chlorgaswassermischung auf eine große Fläche, wie sie der Mantel des auftretenden Wasserkegels darstellt, verhindert die Bildung größerer Gasblasen und ergibt zugleich eine sehr intensive Vermischung mit der zu sterilisierenden Wassermenge. Eine derartige Lösungsvorrichtung, die einen recht kleinen Raum einnimmt, kann auf jede beliebige Rohrleitung aufgesetzt werden und genügt im allgemeinen auch für die größten Anforderungen, wie sie bei Wasserwerken vorkommen. In besonderen Fällen läßt sich eine solche Vorrichtung natürlich doppeln oder dreifachen.

Es sind weiterhin auch noch solche Gaseinführungsvorrichtungen in Gebrauch, bei denen nicht sofort beim Durchtreten durch poröse Platten gelöstes Gas an gerieften Reibungsflächen so lange vom Wasserstrom festgehalten und zermalmt wird, bis es vollkommen gelöst ist. Jede Firma eicht ihre Apparate selbst. Nachprüfung der verbrauchten Gasmengen bzw. Eich Tabellen ist also nur durch Gewichtskontrolle der Gasbomben möglich.

Für Fälle, in denen Entkeimung stark wechselnder Wassermengen nötig ist, sind patentierte selbsttätige Chlorzusatzregler gefertigt. Diese Apparate sind im allgemeinen durch 2 dünne Rohrleitungen mit einem in die Hauptwasserleitung eingebauten Venturirohr verbunden und werden durch die in diesem entstehende Druckdifferenz derart betätigt, daß der Druck von der Düse und dem Ablauf auf eine Silbermembran übertragen wird, die dann den Chlorzusatz regelt.

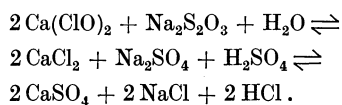
Solche Chlorgasanlagen sind, da sie in verschiedenen Größen fertig von den Fabriken bezogen werden können, relativ rasch und leicht in jedes Wasserwerk einzubauen. Die vollständige Apparatur (nach Ornstein), deren Raumbedarf bei mittelgroßen Konstruktionen nicht größer als  $2 \cdot 1$  m Grundfläche bei 2 m Höhe ist, wiegt je nach ihrer Leistungsfähigkeit von einem Gramm und darunter bis etwa 5000 g Chlorabgabe in der Stunde 50—90 kg ohne die Chlorflasche, so daß sie also von einem Mann getragen werden kann. Mit 5000 g wirksamem Chlor kann man aber je nach der Reinheit des zu chlorierenden Wassers, d. h. der Chlorbindungszahl, 5000—25 000, im Mittel also 10—15 000, cbm Wasser entkeimen. Bei einem derzeitigen Chlorpreis von 60—80 Pfennigen pro Kilogramm wären also für die Entkeimung von 1 cbm Wasser 0,03—0,04 Pfennig für Chlor in Rechnung zu stellen. Besondere Wartung erfordern solche Anlagen nicht; die Bedienung beschränkt sich im wesentlichen auf das An- und Abstellen der Anlage. Man hat dann nur noch auf die im Chlorungsraum herrschende Temperatur zu achten, die sich nicht dem 0-Punkt nähern darf, da sich bei  $0^\circ$  an den Gaseinleitungsstellen möglicherweise sogenannte Chlorhydratkrystalle,  $\text{Cl}_2 + 8\text{H}_2\text{O}$ , bilden, die die Öffnung verstopfen können.

Bei der Entkeimung mittels Chlorgas wird eine solche Anlage einfach für den gewünschten Zusatzgehalt in Gang gebracht; sie arbeitet dann gewöhnlich für längere Zeit, ohne daß besondere personelle Bedienung erforderlich wäre. Bei Entkeimung mittels der Hypochlorite, seien es Pulver oder Laugen, berechnet sich der Zusatz nach dem Gehalt an wirksamem Chlor. In jedem Falle ist es vorteilhaft, von vornherein möglichst reines Wasser zu verwenden. Denn je reiner das Wasser, d. h. je ärmer an chlorbindenden, also wie oben ausgeführt eiweißartigen, organischen Substanzen, desto geringer kann der Chlorzusatz bleiben. Quantitativ möglichst niedriger Chlorzusatz muß unter allen Umständen das erstrebenswerte Verfahren bilden. Besteht doch die Möglichkeit, daß sich mit höherem Chlorzusatz Chlorgeschmack, von dem später nochmals die Rede sein wird, in unangenehmer Weise bemerkbar machen kann. Der Zusatz muß also so gehalten werden, daß nach Absättigung der chlorbindenden Kraft nur so viel Chlor vorhanden ist, wie eben zur Entkeimung ausreicht, d. h. zur Vernichtung der pathogenen Keime bzw. zur Reduktion der Zahl auch der nicht pathogenen Keime auf möglichst einstellige Ziffern. Bei nicht verunreinigtem Fluß- und Talsperrenwasser genügt im allgemeinen 0,3 g auf 1 cbm, bei reinem

Wasser reicht öfter schon 0,15—0,1 g oder noch weniger aus, bei nicht ganz reinem Wasser oder in Fällen von Gefahr kann man bis 0,5 g, ja bis 1 g und darüber ansteigen, solange der Geschmack es verträgt. Die Bestimmung der chlorbindenden Kraft ist also unter allen Umständen bei jeder Wasseruntersuchung rätlich.

Da stärker verunreinigtes Rohwasser viel Chlor verbraucht, da ferner besonders an suspendierten Partikeln sitzende oder in ihnen eingeschlossene Bakterien lange der Chloreinwirkung widerstehen oder überhaupt nicht angegriffen werden, so unterzieht man am besten das Rohwasser vor dem Chlorieren einem Reinigungsprozeß durch Filtrieren. Hierzu läßt sich vorteilhaft Schnellfiltrierung, sogenannte Jewelfilterung, verwenden, gegebenenfalls unter Zusatz von Niederschlag erzeugenden Substanzen, wie Aluminiumsulfat.

Muß trotzdem so hoher Chlorzusatz verwandt werden, daß er faden, laugenhaften Chlorgeschmack hinterläßt, wie es in erster Linie beim Gebrauch von Chlorkalk vorkommen kann, so kann man durch nachträglichen berechneten Zusatz von Chlor neutralisierenden, für den Genuß unschädlichen Mitteln, wie Natriumthiosulfat, Natriumcarbonat oder Wasserstoffsperoxyd, den Chlorgeschmack beheben oder wenigstens wesentlich bessern. Der Zusatz von Thiosulfat beträgt bei der Chlorkalkmethode erfahrungsgemäß in solchen Fällen am besten etwa die Hälfte bis drei Viertel der verwandten Chlorkalkmenge.

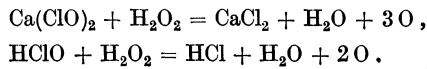


In geeigneten Fällen kann man die Chlorung auch schon vor der Filterung des Rohwassers ausführen. Das kommt jedoch nur bei verhältnismäßig reinem Wasser in Frage. Hierdurch läßt sich dann Beschleunigung des Filtriervorgangs und verlängerte Filterleistung erzielen. Voraussetzung ist natürlich, daß die Qualität des ablaufenden Wassers nicht leidet, da ja durch den Chlorzusatz eigentlich eine Störung des natürlichen biologischen Filterprozesses bewirkt wird. Es sei hiervon weiter unten nochmals die Rede! Auch in solchen Fällen kann mit Erfolg vor dem Filtern gechlort werden, wo das Rohwasser durch Chlor fällbare Substanzen als Verunreinigung enthält, die, wenn nicht durch Chlor, durch andere kostspieligere chemische Verfahren entfernt werden müßten (z. B. in Toronto, wie Howard mitteilt).

Für die Praxis im großen ist natürlich das zuerst beschriebene Verfahren mit dem geringen Chlorzusatz bzw. dem geringen Chlorüberschuß und der zeitlich längeren Einwirkung vorzuziehen, wobei ein kleiner Rest von freiem Chlor im Laufe der nächsten Stunden nach der Chlorzugabe von allein im Wasser verschwindet, d. h. beim Stehen in Reservoirs oder beim Fließen in den Leitungsröhren vom Wasser verbraucht wird. Es kann auf diese Weise keine Spur von freiem Chlor im Wasser zurückbleiben.

Von den beschriebenen Chlorungsmitteln eignet sich für das Verfahren im kleinen begreiflicherweise der Chlorkalk bzw. das Calciumhypochlorit am besten. Während des Krieges, als für die Benutzung im Felde großer Bedarf an solchen zum Einzelgebrauch bestimmten, gut wirkenden Mitteln bestand, brachten chemische Fabriken praktische Packungen hiervon in den Handel, so die Fabrik von Bayer in Leverkusen ihr „Caporit“. Die Päckchen enthielten

je 10 weiße Röhren mit abgewogenen Mengen (0,2 g) hochprozentigen Chlorkalks und 10 braune Röhren mit abgewogenen Mengen (0,35 g) eines Wasserstoffsperoxydharnstoffpräparates, des sog. „Ortizon“. Je ein Paar solcher Röhren genügt zur Entkeimung von 1 l Wasser innerhalb 10—12 Minuten. Ein Hauptvorteil des Verfahrens sollte sein, daß bei seiner Anwendung keine Stoffe ins Wasser gelangen sollten, die nicht schon normalerweise darin enthalten seien. Das überschüssige Calciumhypochlorit wird dabei vom Wasserstoffsperoxyd durch 2 Minuten lange Einwirkung in Calciumchlorid, Wasser und Sauerstoff umgesetzt. Geht man von unterchloriger Säure als wirksamen Agens aus, so entsteht entsprechend freie Salzsäure, die sich dann mit dem kohlen-sauren Kalk des Wassers in Calciumchlorid umsetzt.

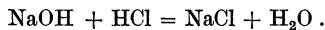
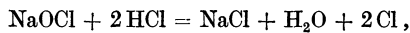


Natürlich ist das Wasserstoffsperoxyd, das Antichlor, erst dann zuzusetzen, wenn die bactericide Wirkung des Hypochlorits bereits ihre Schuldigkeit getan hat, laut Vorschrift nach 10 Minuten. Die geringen Mengen Harnstoff können dabei außer Betracht bleiben. Dieses Verfahren, von der Fabrik Desazonverfahren genannt, bewährte sich, wie bereits oben erwähnt, gut; Spitta vernichtete damit Coli in Mengen von 1 800 000 im ccm Berliner Spreewasser; Weichardt und Wolff entkeimten Wasser mit verschiedenem Gehalt an organischer Substanz, wie destilliertes Wasser, Leitungswasser, Flußwasser und Teichwasser, denen Dysenterie-, Typhus- und Choleraerkeime in einer Menge von 200 000—300 000 auf 1 ccm zugesetzt waren. Diese Wirkung ist verständlich, wenn man bedenkt, daß dabei mit Chlorkonzentrationen gearbeitet wird, die etwa 100—150 mal so stark sind wie die bei der Praxis im großen üblichen Dosen. Es ist auch verständlich, daß Wesenberg stark verschmutztes, ja unappetitlich und ungenießbar aussehendes Wasser damit desinfizieren konnte. Es blieb nach Absättigung der eiweißartigen, organischen Substanzen noch hinreichend Chlor übrig zur Vernichtung der krankheitserregenden Bakterien; ja man arbeitete vorsorglicher Weise mit so viel überschüssigem Chlor, daß der Rest erst noch mit Wasserstoffsperoxyd neutralisiert werden mußte zur Erzielung der Genußfähigkeit des Wassers. Nach Serger stellt das Desazonverfahren die energischste chemische Entkeimungsmethode dar, wie das Verhalten des Ammoniaks im Wasser ergibt. Nur beim Desazonverfahren werde der ganze Ammoniakgehalt in salpetrige Säure und Salpetersäure übergeführt, während durch die anderen Oxydationsverfahren mittels Brom oder Kaliumpermanganat dieses Resultat nicht zu erreichen sei.

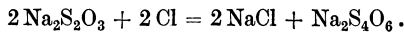
Bei den amerikanischen Truppen, die zum Dienst über See bestimmt sind, ist nach Wood Chlorkalk (Hypochlorit) in Glasröhren verpackt in Gebrauch.

Langer verwandte zur Neutralisation des Chlors Natriumpercarbonat  $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$ , das in wäßriger Lösung ähnlich wie  $\text{H}_2\text{O}_2$  wirkt. Jötten suchte vor dem Chlorzusatz das Wasser durch ein aus 0,3 Kieselsäure und 0,2 Aluminiumsulfat bestehendes Füllungsmittel, sog. Osmosil (auf 1 l), von den Verunreinigungen zu befreien, ließ dann dementsprechend nur 0,05 Caporit 2 Minuten lang einwirken und entfernte das restliche Chlor mit Natriumthiosulfat. Spillner sowie Rhein empfahlen Antiformin, unterchlorigsaures Natrium, mit Natronlaugenzusatz (zur

Erzielung von Haltbarkeit). Das Chlor wird dabei durch Zusatz von Salzsäure freigemacht.



Überschüssiges Chlor wird mit Natriumthiosulfat entfernt.



Die letztgenannten Verfahren, die ebenfalls für die Verwendung im kleinen bestimmt waren und an und für sich Gutes leisteten, erlangten jedoch in der Praxis keine große Bedeutung, da die Wirksamkeit und Handlichkeit des Bayerischen Desazonverfahrens nicht zu übertreffen war.

Wenn die angeführten Präparate vor allem auch im Kleingebrauch üblich sind, so kommen doch ein Teil davon für den täglichen Großbetrieb der Wasserwerke in Betracht, nämlich der Chlorkalk und das Calciumhypochlorit. Weit geeigneter erscheinen jedoch für den letztgenannten Zweck die Hypochloritlauge und das Chlorgas. Eigentlich kann man mit jedem der genannten Mittel nach Maßgabe des Chlorgehalts den gleichen bakteriologischen Erfolg erzielen bei sachgemäßer Anwendung. Jedoch bieten einzelne für verschiedene Gelegenheiten ihren besonderen Nutzen. Mit Chlorkalk, besser noch mit Calciumhypochlorit, läßt sich am leichtesten und raschesten ein Entkeimungsverfahren improvisieren. Bei länger dauerndem Bedarf kann man das Calciumhypochloritpulver vorteilhaft maschinell zusetzen zur Ausschaltung von Fehlerquellen, welche bei der Bedienung durch Menschenhand unterlaufen. Doch werden bei Anwendung der Hypochloritpulver gelegentlich kleine Partikel mitgerissen, die sich dann schlecht lösen und den Geschmack beeinflussen. Hypochloritlauge und Chlorgas bieten die Möglichkeit zu leichter und genauer Dosierung; Hypochloritlauge kann aber wegen der Kosten nur da vorteilhaft verwandt werden, wo elektrischer Strom billig zur Verfügung steht. Bezug der Lauge von der Fabrik macht das sonst brauchbare Verfahren unrentabel. Die Chlorgasmethode dagegen vereinigt alle Vorteile in sich, neben leichter Dosierbarkeit des Gases, die Möglichkeit der automatischen Zusetzung, Fehlen von Geschmacksverschlechterung bei richtiger Anwendung, Billigkeit, einwandfreie Wirkung. Die Methode hat sich seit ihrer ersten Anwendung im großen in Niagarafalls im Jahre 1913 rasch zur souveränen Chlorungsart entwickelt, wie schon daraus hervorgeht, daß heute in Amerika allein viele Tausende solcher Betriebe bestehen.

Wie verhält sich nun die große Praxis gegenüber diesem Verfahren? Welche Erfolge werden damit an den großen Wasserwerken erzielt? Einige Beispiele mögen dies kurz dartun!

### Beispiele aus der Praxis.

Werden heutzutage Entkeimungsanlagen errichtet, so wird für gewöhnlich zum Chlorgasverfahren gegriffen. Da, wo von früher her noch Chlorkalkbetriebe bestehen, tritt das Bestreben zutage, zum neueren Verfahren überzugehen, z. B. in Mühlheim a. R. Das Ruhrgebiet war ja überhaupt infolge seiner dichten und stetig zunehmenden Bevölkerung und seines Mangels an ausreichendem, natürlichen Trink- und Brauchwasser als erste Gegend in Deutschland gezwungen, die Dauerversorgung mit künstlich entkeimtem Wasser im großen

praktisch in die Hand zu nehmen; es mußte darauf bedacht sein, die Entkeimungsmethoden auf der Höhe zu halten. Wo lediglich zeitweise Notwendigkeit der Entkeimung vorliegt, da leistet auch der Chlorkalk bzw. das Calciumhypochlorit gut seinen Dienst. Von früher her behielt man nach Kluth an manchen Plätzen die Chlorkalkbenutzung noch längere Zeit bei, z. B. in Duisburg-Meiderich und in Langschede. In Duisburg-Meiderich wurden in 2 großen Zementbottichen halbstündlich umschichtig 1,4 kg Chlorkalk in 60 l Wasser gelöst, die Lösung wurde 900 cbm Rohwasser zugeführt. Auf 1 cbm Wasser traf also 1,56 g Chlorkalk oder etwa 0,41 g wirksames Chlor. Es blieb ein ganz geringer Rest von ungebundenem Chlor im Wasser chemisch, durch Geruch und Geschmack nachweisbar. Thiosulfatzusatz wurde nicht gebraucht.

In Langschede wurden in ähnlichem Verfahren 2 g Chlorkalk oder 0,5—0,6 g wirksames Chlor einem Kubikmeter Wasser zugefügt, in dem die Lösung von 1,2 kg Chlorkalk in 60 l Wasser 600 cbm Wasser beigegeben wurden. Das Rohwasser hatte einen Kaliumpermanganatverbrauch von 27 mg auf den Liter. Die Sorge für gleichmäßige Wasserzufuhr, für richtige Chlorkalkauflösung und gleichmäßige Zugabe der Chlorkalklösung wurde dabei obenangestellt. Die nach dem Absetzen klare Chlorkalklösung wurde mittels eines eintauchenden Schwimmers und einer Saugvorrichtung abgezogen und mittels Tauchrohrleitung mitten in die strömenden Schichten des zu entkeimenden Wassers gebracht. Durch Anbringen von Teilstrichen an der Wand der Bottiche ließ sich die richtige und gleichmäßige Zufuhr der Chlorkalklösung kontrollieren. Zur Geschmacksverbesserung, also zur Bindung des restlichen freien Chlors, das sich chemisch und auch mit den Sinnesorganen nachweisen ließ, wurde Natriumthiosulfatlösung an manchen Verbrauchszentren nachträglich zugefügt in einer Menge, die ungefähr der Hälfte der angewandten Chlorkalkquantität entsprach. Die bakteriologischen Erfolge waren gut.

In Gelsenkirchen, Deutschlands größtem Wasserwerk, wird nicht dauernd gechlort („Das Wasser“ 1911 S. 138). Das aus den Wasserwerken kommende Wasser hat die Eigenschaften des natürlich filtrierten Flußwassers, das unter normalen Umständen genußfähig ist. In Zeiten, in denen die Ruhr viele Verunreinigungen führt, bei Hochwasser, bei dem 0-Punkt sich nähernder Wassertemperatur, treten auch im filtrierten Wasser vorübergehend für einige Tage höhere Keimzahlen auf. Man erklärt sich das so, daß die vermehrte Strömung die am Boden des Flußbettes befindliche Filterhaut zerstört bzw. daß bei der niederen Temperatur die Filterbakterien ihre Tätigkeit nicht wie gewöhnlich ausüben können, sondern daß sie erst eine gewisse Zeit brauchen, um sich auf die neuen Verhältnisse einzustellen. Kurz, bei solchen Gelegenheiten erfolgt anscheinend die Filtration im Untergrund rascher oder nicht intensiv genug, und höhere Keimzahlen treten auch im filtrierten Wasser auf (Schwarzbach). Hier ist nun zeitweise Entkeimung mit Chlorkalk oder Calciumhypochlorit am Platz, bis sich normale Verhältnisse wieder hergestellt haben. Dieses Verfahren macht keine großen Anlagen nötig und ist in kürzester Zeit zu betätigen, nur muß man schon bei den ersten Anzeichen für den Eintritt der Änderung mit der Aufnahme der Chlorung beginnen. Der Zusatz beträgt etwa 0,5 g Chlorkalk auf 1 cbm Wasser. Bei gelegentlicher Geschmacksbeeinträchtigung wird die Zusatzmenge reduziert.

Gegenüber der Chlorkalkmethode bedeutete die Einführung des Elektrolytchlorverfahrens in gewissem Sinne einen Fortschritt. Es wird in mehreren Städten davon Gebrauch gemacht, z. B. in Montreal in Amerika (Ges. Ing. 1917, S. 430), in Deutschland in Pforzheim (Daur u. Röhrer). In Montreal besteht die Anlage aus einem Salzbehälter von 40 t Inhalt, einer die Salzsole sättigenden und reinigenden Ausrüstung, 2 15-PS-Motoren, 4 Chlorzellen und silbernen Ejektoren mit Verteilungsleitungen für Zuführung des Chlorwassers zu dem zu entkeimenden Wasser. In jeder Chlorzelle, deren Länge 2,13 m und Breite 0,517 m beträgt, dient als Anode eine Graphitplatte, als Kathode eine schmiedeeiserne Platte; die Scheidewände sind aus Asbestpapier gefertigt. Die Zellen sind in Reihe verbunden. Die Spannung in jeder Zelle beträgt 3,3 Volt, die Leistung 14,5 kg Chlor in 24 Stunden. Die Zellen sind dauernd in Tätigkeit, ihre Chlorerzeugung ist gleichmäßig geregelt, ebenso dementsprechend die Wasserzufuhr. Automatische Kontrolle der erzeugten Chlormenge ist also hier nicht erforderlich. Die laufende Ladung der Zellen beträgt 500 Amp. und 13 V. — Müssen beim Elektrolytchlorverfahren wechselnde Mengen Wasser entkeimt werden, so läßt sich der Gang durch Einbau von Venturirohren und Reglervorrichtung automatisieren. Man hat dann beim Betrieb im allgemeinen zu achten auf Konzentration der Salzlösung durch Feststellung des spezifischen Gewichts (mittels Senkwage), auf die Stärke des elektrischen Stroms und den Gehalt der abfließenden Lauge, der sich maßanalytisch kontrollieren läßt. Die Erfahrungen sind bei der Billigkeit und Zuverlässigkeit des Betriebes, der nur geringe Bedienung erfordert, gute.

Die Vorteile, die die Entkeimung mit den festen und flüssigen Hypochloriten bietet, werden in der Praxis noch übertroffen von der Chlorgasmethode. Nach Vollmar, der seit 1916 am Dresdner Wasserwerk damit Erfahrungen sammelte, werden am dortigen Saloppenwerk täglich 20 000—25 000 cbm durch Zugabe von etwa 0,15 g Chlor auf den Kubikmeter entkeimt, am Wasserwerk Lockwitzgrund durchschnittlich 2500 cbm durch Beimengung von nur etwa 0,1 g. Die Keimzahlen werden von normalerweise 3stelligen, bei Hochwasser 4stelligen auf einstellige Ziffern herabgedrückt, die wenigen bis zahlreichen Kolikkeime verschwinden. Höhere Zusatzdosen verträgt das Wasser, das also recht wenig organische Beimengungen hat, nicht ohne Geschmacksschädigungen. Das Chlorbindungsvermögen beträgt beim Saloppenwasser etwa 0,13 mg/l, beim Lockwitzgrundwasser etwa 0,08 mg/l, der Permanganatverbrauch 11—13 mg/l und 3—4 mg/l. Im Gebrauch sind Apparate der Chlorator-G.m.b.H., also Ornsteinpatent, die zufriedenstellend arbeiten.

An der Dreilägerbachtalsperre bei Aachen genügt nach Rösigen schon ein Zusatz von etwa 0,07 mg/l. Das Wasser ist vorgereinigt und enthält schon vor der Chlorung nur etwa 150 Keime im Kubikzentimeter; dabei sind kaum Coli nachweisbar, erst bei 150 cem ist der Titer positiv. Höherer Chlorzusatz würde Chlorgeschmack erzeugen.

Von Altena i. W. berichtet Jeester, daß Talsperrenwasser verwandt wird, das öfter durch Abflüsse aus landwirtschaftlichen Betrieben und aus menschlichen Wohnungen verunreinigt ist, so daß die Keimzahl von 100—150 zeitweilig auf mehrere Tausend anwächst. Durch Chlorgasbehandlung, 0,3:1 000 000 und Schnellfiltration werden jährlich 250 000 cbm Wasser einwandfrei entkeimt. In Anwendung sind Apparate der Chlorator-G.m.b.H. mit Blasenmessereinrichtung,

die so eingestellt wird, daß 11 Blasen in der Minute die Schwefelsäure passieren. Dieses Tempo entspricht nach der Eich-tabelle der Firma einem Gasgewicht von 1 g in der Stunde. Der Chlorzusatz wird wegen des wechselnden Wasserbedarfs durch Venturieinrichtung selbsttätig betrieben. Für den Jahresbedarf reichen 2 Gasflaschen von je 45 kg vollauf. Chlorgeschmack macht sich bei diesem Zusatz nie bemerkbar. Die durch die Chlorierung eintretende Mehrbelastung des Wasserpreises macht 3,8% aus. Zu Klagen gab das Verfahren nie Anlaß.

Am Elbwasserwerk in Hamburg sind dauernd mehrere Chlorzusatzapparate für Bereitung von Trink- und Brauchwasser in Betrieb. Es werden täglich mehrere 10000 cbm filtrierten Elbwassers entkeimt. Die Zusatzmenge schwankt zwischen 0,2—0,8 g auf den Kubikmeter, da das Elbwasser ständig wechselnde Beschaffenheit zeigt. Doch werden damit im allgemeinen einstellige Keimzahlen erzielt. Die Apparate arbeiten zum Teil nach dem direkten, zum Teil nach dem indirekten System. Mit der Leistung der Apparate war man stets zufrieden, Unterschiede in der Güte der beiden Systeme traten nicht in Erscheinung.

Die Zahl dieser Beispiele ließe sich nach Belieben vermehren. Es ergibt sich jedoch schon aus diesen wenigen, daß das Chlorgasverfahren in der Praxis bezüglich Wirkung, Handlichkeit, Dosierbarkeit und Billigkeit kaum zu übertreffen ist. Die dauernd und besonders in der jüngsten Zeit rasche Verbreitung des Verfahrens in allen Teilen der Welt, vor allem in Nordamerika, legt hierfür Zeugnis ab.

Die Eigenschaften des Chlors können auch noch in anderer Beziehung für die Praxis nutzbar gemacht werden. Es ist bekannt, daß sich bei Sandfiltern die einzelnen Körnchen mit einem Gallertüberzug umgeben, wie ihn Bayliss in der Camera lucida direkt beobachten konnte. In diesem Überzug, der nach Ellms aus organischen und anorganischen Kolloidstoffen besteht, die bei verschiedener Qualität des Wassers ganz verschieden sein können, entwickelt sich äußerst reges Leben (Kisskalt u. a.) von tierischen und pflanzlichen Mikroorganismen wie Fadenbakterien, Crenothrix u. a. Nahe der Filteroberfläche sind die Überzüge am dicksten, nach unten werden sie dünner. Von der Dicke dieser Überzüge hängt die Filterwirkung ab. Im Laufe der Zeit nimmt die Gallertmasse so zu, daß die Filtergeschwindigkeit leidet und das Filter sich verstopft. Reinigungen durch Waschwasser, das aus nahe an die Filteroberfläche gebrachten durchlochenden Röhren strahlt, oder durch mechanische Mittel (Ketten) oder durch Rückspülung sind dann erforderlich. Nach vielseitiger Beobachtung läßt sich diese Arbeit ganz bedeutend dadurch einschränken, daß man das Rohwasser mit entsprechenden Dosen chlort (Keiser, Babitt, Raju, Kelting, Metcalf u. a.). Besonders Kelting in Hamburg macht darüber sehr wertvolle Mitteilungen. Seit dem Bestehen des Wasserwerks, seit etwa 30 Jahren, hatte man dort jedes Jahr um die Monate April, Mai, Juni in der sog. Diatomeezeit, größte Schwierigkeiten mit den Filtern, die sich so sehr verstopften, daß sie täglich ein bis zweimal gereinigt werden mußten. Die Filteroberfläche zeigte dabei in der bedeckenden etwa papierdicken, jedoch festen Gallertschicht fast ausschließlich Diatomeen verschiedener Gattungen. Das sonst bewährte Abschürfen der Filteroberfläche mit einer Kette brachte keine Hilfe, da sich die schleimige Schicht nicht auflöckern ließ. Da wurde das Rohwasser mit Zusatz von etwa 1 : 1000 000 gechlort. Sofort trat eine Wendung zum Besseren ein. Von einer durch zahlreiche



Filterreinigungen gekennzeichneten Diatomeezeit war nichts mehr zu bemerken. Die Laufzeit der Filter verlängerte sich sofort auf mehrere Monate, in einem Fall sogar auf 7 Monate. Während die Zahl der Filterreinigungen vor der Chlorung im Halbjahr April/September 114, die der Notreinigungen mit der Kette 276 betrug, sank sie in der gleichen Zeit nach der Chlorung des Rohwassers auf 29 bzw. 11. Mikroskopische Untersuchung der Filtergallertschicht ergab keine Änderung gegen den früheren Zustand. Diatomeen waren zahllos vorhanden, genau wie ohne Chlorung. Und trotzdem war die funktionelle Eigenschaft der Filter eine ganz andere. Unmittelbar nach Beginn des Chlorzusatzes nahm die Keimzahl im Filtrat jedesmal stark zu, dann aber sank sie erheblich ab; jede Erhöhung der Chlorgabe, d. h. des freien Chlorüberschusses, machte sich in einer Änderung der Keimzahl im Filtrat bemerkbar, ähnlich wie auch Novotny schreibt. Außerdem fiel Keltling auf, daß sich im abgelagerten Wasser die Durchsichtigkeit stark erhöhte. Welche Änderungen hat nun die Chlorung veranlaßt? Die Diatomeen hatten sich in der Zahl nicht verringert. Kann nicht eine Änderung des kolloidalen Zustandes der Filterhaut vorgelegen haben etwa nach Art einer Verdichtung oder teilweisen Lösung? Die würde manches erklären. Auch die Zunahme der Durchsichtigkeit deutet auf Lösung oder Abscheidung hin. Es ist bekannt, daß Chlor Eiweißstoffe fällen kann, wovon weiter unten noch die Rede sein wird. Selbstverständlich muß die Höhe der Chlordosis in einer gewissen Grenze bleiben; sonst kann schwere Störung der Filtertätigkeit die Folge sein.

Außerdem konnte Keltling günstige Bleichwirkung des Chlors beobachten, wenn dem abgelagerten Wasser nochmals 0,4 : 1000 000 zugesetzt wurde. Die Klarheit des Filtrats wurde dadurch verbessert. Das Filtrat, das früher dem Grundwasser in dieser Beziehung bedeutend nachstand, erreichte nun dieses an Lichtdurchlässigkeit so ziemlich. Ähnliche Feststellungen hat Keltling in den Hamburger Hallenschwimmbädern gemacht, wo ebenfalls durch wiederholtes Chloren und Filtern das Beckenwasser seinen gelblichen Schein verlor. Auch Baker berichtet von der Bleichwirkung beim Chloren bestimmter Wässer. Gammage sowie Clark haben erprobt, daß da, wo die entfärbende Kraft des Chlors allein nicht ausreicht, besonders bei weichen Wässern, allenfalls Chlorzusatz im Verein mit Alaun ein blankes Filtrat gewinnen läßt. Nach Splittgerber führt Chlorung in solchen Fällen keine Entfärbung herbei, wo es sich um huminstoffreiche Wässer handelt. Hier müssen Zuschläge von Eisensulfat und Kalk, von Kaliumpermanganat, von Aluminiumsulfat allein oder im Verein mit Kalk oder Soda gemacht werden.

### **Geschmacksbeeinflussung, Resultate der Chlorung, Beurteilung des Erfolgs.**

Eine Frage von besonderer Wichtigkeit, die alle Trinkwasserchlorierungsmethoden betrifft, ist noch zu besprechen, nämlich die des Chlorgeschmacks. Es hatte sich seit Ausübung des Verfahrens im großen gezeigt, daß sich gelegentlich, wenn auch ganz selten, besonders unangenehmer Geschmack und Geruch nach „Jodoform“, „Carbol“ oder „Apotheke“ bemerkbar machen kann. Während der infolge Überdosierung vornehmlich bei Chlorkalkanwendung entstandene fade, laugenhafte Geschmack durch Verminderung der Chlordosen oder durch Zusatz von Natriumthiosulfat und ähnlichen Mitteln stark abgeschwächt oder be-

seitigt werden konnte, ließ sich dieser typische Jodoformgeschmack durch keine Maßregel beeinflussen. Man stand dieser Unannehmlichkeit laut einer Mitteilung von Pfeiffer zunächst machtlos gegenüber. Dalton berichtete über solche Beobachtungen bei mehreren amerikanischen Wasserwerken, Ellms über das Vorkommen in Cleveland. Da machte, wie Pfeiffer erwähnt, Bohmann am Wasserwerk in Milwaukee, das Wasser des Michigansees zur Entkeimung verwendet, die Beobachtung, daß diese Geschmacksverschlechterung stets dann auftrat, wenn das Seewasser an der Entnahmestelle durch Abfall der Teerdestillation verunreinigt war. Die Verwendung hoher oder niedriger Chlordosen spielte dabei keinerlei Rolle.

In Liegnitz (zit. nach Bruns) trat dieser hervorstechende Geschmack 1921 einmal auf, als ein für Chlorkalklösung bestimmter Zementbottich, der zwecks Abdichtung mit einem Teerpräparat angestrichen war, wieder in Betrieb genommen wurde.

Ähnliche Beobachtungen hatte Bruns einige Jahre vorher schon im Ruhrgebiet gemacht, wo das zur Chlorentkeimung gelangende Rohwasser öfters durch Benzolderivate führende Abfallprodukte der zahlreichen Kokereien und chemischen Fabriken verunreinigt war. Durch Versuche stellte er fest, daß hauptsächlich die Produkte der trockenen Destillation der Steinkohlen verantwortlich zu machen sind. Er fand, daß die dem Phenol verwandten Körper bei Chlorzusatz den typischen Geschmack in intensivem Maße sofort selbst dann geben, wenn die Verdünnung sowohl des Chlors als auch der Benzolkörper jede als solche in keiner Weise mehr geschmacklich festgestellt werden konnte. Die beim Zusammenbringen der erwähnten Stoffe entstehende Geschmacksverschlechterung ist so hochgradig, daß das Wasser zum Genuß so gut wie unbrauchbar wird. Welcher chemischen Natur dieser Träger des schlechten Geschmacks ist, steht unumstritten noch nicht fest, möglicherweise handelt es sich um Trichlorphenol, von dem seine stark riechende Eigenschaft bekannt ist, einen chemischen Körper, der Struktur nach analog dem bekannten Tribromphenol  $C_6H_2Br_3OH$ . Nach Howard bildet sich der Jodoformgeschmack nicht ohne weiteres beim Zusammenkommen von Chlor und Phenolkörpern, sondern es gehören noch besondere Umstände dazu. Z. B. läßt Zusatz von Chlor und Phenol in destilliertem Wasser nur Chlorgeschmack entstehen. Schickt man aber die Mischung durch ein Schnellfilter, so macht sich ausgesprochener Jodoformgeschmack bemerklich. Am Wasserwerk in Toronto trat dieser Geschmack hauptsächlich im Frühjahr und Herbst ein, während die gewerblichen Abwässer das ganze Jahr hindurch Phenolgehalt aufwiesen. Howard glaubt deshalb, daß organische oder pflanzliche Stoffe bei bestimmten Temperaturen für die Entstehung dieses Geschmacks eine Rolle spielen oder daß bei erhöhter Sommerwärme vermehrte Lebenstätigkeit der Organismen seine Bildung unterdrückt. Als einzige wirksame Hilfe gegen diese Kalamität vermögen Bruns, einer der bedeutendsten, praktischen Wasserhygieniker Deutschlands, sowie Weldert lediglich die Prophylaxe anzugeben. Man muß also die Phenolkörper möglichst von Wasserläufen fernhalten, damit sie nicht auf diesem Wege in das zur Entkeimung bestimmte Rohwasser der Flüsse gelangen können. Chemische Entfernung kommt nicht in Betracht. Gute Sandfiltration kann zwar auch geringe Mengen Benzol, Phenol usw. entfernen, doch ist diese Methode etwas unsicher, da ja die Filter, d. h. ihre Bakterienflora, stets einige Tage

brauchen, um sich auf das Benzol einzustellen. Die praktische Erfahrung mit der natürlichen Filterung im Flußbett der Ruhr zeigt, daß sich bei Störung der natürlichen Filtration durch Hochwasser, plötzliche Abkühlung der Temperatur gelegentlich dieser intensive Carbolgeschmack bei nachheriger Chlorung bemerkbar macht. Künstliche Filterung des Flußwassers zwecks Entfernung der Benzolstoffe scheidet wegen der Kostenfrage aus. Nach einem Vorschlag von Bailey, T. Lewis aus jüngster Zeit ist es rätlich, Abwässer der Trockenteerdestillation gleich am Orte ihrer Entstehung durch Bodenfilter oder durch eingearbeitete Tropfkörper unschädlich zu machen, bevor die Phenolabwässer in die allgemeinen Abwässer eingeleitet werden. Gewisse Bodenbakterien könnten Phenole, Kresole, Naphthene, Sulfide usf. abbauen. Die Abwässer müssen jedoch so weit verdünnt sein, daß sie nach Maclean, Wilson und Read einer Sauerstoffzehrung von 4 : 100 000 in 4 Tagen entsprechen. In der Platzfrage findet jedoch die Ausführung dieses Vorschlags bereits die ersten, gewöhnlich unüberwindlichen Schwierigkeiten (Hansen). Wenn man die in Rede stehende Geschmacksbeeinträchtigung vermeiden will, wird es zunächst also bei dem im Vorschlage von Bruns besprochenen Verfahren bleiben müssen. Houston und Adams empfehlen in der Nähe von Städten gechlortes Wasser nicht in offenen Behältern und Leitungen der Luft auszusetzen, da phenolartige Bestandteile, aus Gaswerken usf. stammend, in der Atmosphäre vorhanden sein können.

Sieht man von solchen, gelegentlichen intensiven Verschlechterungen des Geschmacks ab, so muß man die guten desinfizierenden Wirkungen des Chlors bei der Wasserentkeimung anerkennen. Daß bei den Laboratoriumsversuchen nicht die nämlichen Erfolge erzielt werden wie an den Wasserwerken, spielt für die Brauchbarkeit des Chlorverfahrens keine Rolle, da in der Praxis ganz andere Bedingungen herrschen, wie beim Laboratoriumsversuch. Insbesondere fehlt die gute Durchmischung des Chlors mit dem zu entkeimenden Wasser, wie sie in der Praxis maschinell und im Leitungsrohrnetz erfolgt. Auch tritt im Laboratorium bei den relativ kleinen Gefäßen leicht Nachinfektion durch verspritzte und an den Wänden klebende Keime ein. Zudem wird gewöhnlich mit weit stärkeren Keimaufschwemmungen gearbeitet, als wie sie das natürliche Rohwasser aufweist. Trotz der hervorragenden Wirkungsweise des Chlors in den Wasserwerksbetrieben ist regelmäßige, häufig vorzunehmende bakteriologische Kontrolle und dauernde Beaufsichtigung des Betriebes durch einen Hygieniker notwendig. Wie leicht kann sich durch einen plötzlichen Defekt in der Anlage oder durch rasch eingetretene Verschmutzung des Rohwassers ein Fehler in der Chlorung einschleichen, der schwere Gefährdung zahlreicher Menschenleben nach sich ziehen kann! Bei der Kontrolle des trinkfertig gemachten Wassers, dessen Proben nicht unmittelbar hinter der Chlorzusatzstelle, sondern im Versorgungsgebiet entnommen werden müssen, ersieht man die Brauchbarkeit nicht nur an der Reduktion der Keimzahlen auf einstellige Ziffern, sondern vor allen Dingen an dem Vorkommen von Colikeimen, die auch in größeren Wassermengen, etwa 25—100 g nicht mehr nachweisbar sein dürfen. Nach Houston und anderen verschwindet Bct. Coli unter natürlichen Verhältnissen nicht innerhalb einiger Tage aus Wasser im Gegensatz zum Laboratoriumsversuch. Aufgespeichertes Themsewasser enthielt nach 20 Tagen zahlreiche Colibacillen.

In dem Wasser waren zugleich noch große Mengen *Enteromorpha intestinalis* gewachsen, die im allgemeinen nur in Brackwasser vorkommt. Versuche taten dar, daß Colikeime, wie man vermutete, auf dieser Alge üppiges Wachstum äußern. Gleiches wurde an einer auf den Filtern gefundenen Abart von *Oscillatoria nigra* bemerkt. Auch Raju hat nachgewiesen, daß nicht selten in Indien in anerkannt reinen Gewässern Colibacillen in geringer Anzahl vorhanden sind. Wurde bei seinen Versuchen die Bewegung von Wasser in Behältern und Rohrleitungen auf einige Stunden zum Stillstand gebracht, so setzte Vermehrung der Colibakterien ein. Daraus kann entnommen werden, daß das Vorkommen von *Coli* nicht unter allen Umständen ein Zeichen von Fäkalverunreinigung zu sein braucht. Trotzdem läßt die Anwesenheit von Colibacillen unter normalen Bedingungen (also abgesehen von hohen Durchschnittstemperaturen usw.) den Schluß auf die Möglichkeit von Verunreinigung mit Abgangstoffen zu.

Der negative Ausfall der Probe auf Colikeime, die erfahrungsgemäß widerstandsfähiger sein sollen als die Dysenterie- und Choleraerreger, bietet also einen einigermaßen brauchbaren Maßstab für die eingetretene Unschädlichkeit der letzteren. Colikeime lassen sich mittels der Eijkmannschen Probe gut auffinden, wenn sie dann auch durch weitere Prüfung noch zu identifizieren sind. Einfach durchzuführen ist nach Gersbach auch der Colinachweis mittels der Neißer-Frieberschen Indolprobe, ein Verfahren, das recht brauchbare Resultate liefert. In der gemeinsamen Veröffentlichung mit Prof. Weichardt im Gesundheitsingenieur 1925, Nr. 23, S. 283, anlässlich der Untersuchung des durch Chlorung regenerierten Badewassers im Nürnberger Volksbad wurde von uns darauf hingewiesen. Findet man bei der Kontrolle des gechlorten Wassers ungünstige Keimresultate, so ist der Fehler (wie auch im Nürnberger Fall) meist in der Unregelmäßigkeit der Chlorzuführung zu suchen. Erst wenn die letztere sich als einwandfrei erwiesen hat, kommt Erhöhung der Chlordosen in Betracht, bei Trinkwasser natürlich innerhalb der Geschmacksgrenzen.

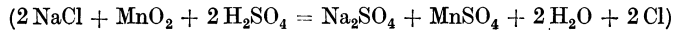
### Eigene Feststellungen.

#### a) Bezüglich der Chlorungsmittel.

In eigenen Versuchen, die an der staatlichen bakteriologischen Untersuchungsanstalt zu Erlangen (Prof. W. Weichardt) ausgeführt wurden, wurde nun zunächst der Chlorgehalt von zur Vornahme der Chlorung im Laboratoriumsbetrieb anwendbaren Mitteln bestimmt. Von der Verwendung des üblichen, im Handel erhältlichen Chlorkalks wurde wegen seines wechselnden Chlorgehalts und seiner geringen Wertbeständigkeit abgesehen. Es wurde zur Untersuchung von Caporit geschritten. Die Gehaltsfeststellung wurde nach der Methode des D.A. 5, also jodometrisch, sowie nach Penot-Mohr (Beckurts) mittels arseniger Säure vorgenommen. Es wurden dabei gut übereinstimmende Resultate erzielt. Die von der Firma Griesheim-Elektron zur Verfügung gestellten 3 Proben zeigten je nach ihrer Verpackung im Blechgefäß oder in größeren und kleineren paraffinierten Pappgehäusen einen Gehalt an wirksamem Chlor von 60%, 24% und 19—20%. Caporit wird nach den Mitteilungen der Firma mit einem Gehalt von etwa 70—75% hergestellt. Weichardt und Wolff hatten seinerzeit durchschnittlich

67,17% gefunden. Es scheint doch, wie wenn auch dieser hochprozentige Chlorkalk, dem bessere Wertbeständigkeit als den gewöhnlichen Handelssorten nachgerühmt wird, im Laufe der Zeit von seinem wirksamen Bestandteil langsam abgibt, selbst wenn er in mehr oder weniger luftdichter Packung, also Blechdose oder Glasgefäß, verwahrt wird. Daß Sinken des Chlorgehalts bei Verpackung in Papphülsen, auch wenn diese paraffiniert sind, besonders bei längerem Lagern vorkommen kann, erscheint ohne weiteres verständlich.

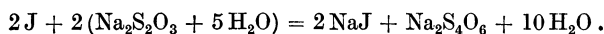
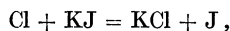
Als zweiter, gut gangbarer Weg im Laboratoriumsversuch erschien die Chlorung mittels Chlorwasser. Es wurde Chlorgas durch Erhitzen von Natriumchlorid mit Mangandioxyd und Schwefelsäure entwickelt



und bis zu einem Gehalt von 5,3 ‰ in Wasser gelöst. Trotzdem dieses Chlorwasser in kleinen, ganz gefüllten Gläsern vor Licht geschützt aufbewahrt wurde, sank beim Stehen im Laboratorium sein Gehalt bereits nach einigen Tagen unter 5 ‰, nach weiteren 4 Tagen auf 4,5 ‰ und schließlich unter 3 ‰. Es mußte also vor jeder Verwendung die wirksame Chlormenge erst erneut geprüft werden. Diese Bestimmung wurde ebenfalls nach der Methode des D.A.5 vorgenommen.

Zu den Versuchen wurde Erlanger Leitungswasser, destilliertes Wasser und Teichwasser verwandt. Es wurde zunächst zur Vororientierung über die Reinheit dieser Wasserarten von mehreren Proben der Gehalt an organischer Substanz und das Chlorbindungsvermögen festgestellt. Die mit Kaliumpermanganat oxydierbaren Stoffe wurden nach der Methode von Kubel-Tiemann (Uhlenhüt-Dold) bestimmt.

Zum Messen der „Chlorzahl“ wurden zu einem Liter des zu untersuchenden Wassers 1 bzw. 2 mg wirksames Chlor gegeben durch Zufügen einer entsprechenden Menge kurz zuvor genau titrierten Chlorwassers. Nach 10 minutigem Einwirken wurde das restliche freie Chlor durch Natriumthiosulfat zurücktitriert und zwar bei den kleinen Chlormengen zur Erhöhung der Genauigkeit nicht nur mit n/10-, sondern auch mit n/100-Lösung, die mit jedesmal frisch bereiteter n/100-Jodlösung vorher geprüft wurde. Bei diesen Versuchen wurde nebenbei auch nach längerem Stehen die Menge des gebundenen Chlors berechnet. Da der Farbumschlag der blauen Jodstärke gegen Beendigung der Reaktion nicht immer deutlich in Erscheinung trat, wurde zur Hervorhebung des Umschlags der größte Teil der zuzufügenden Stärkelösung erst ganz gegen Beendigung der Reaktion zugegeben. Das angewandte Verfahren bei der Messung der Chlorzahl stellt also weiter nichts dar als Titration eines sozusagen ganz schwachen Chlorwassers mit nachträglicher Subtraktion des Resultates von den dazugefügten 1 oder 2 mg wirksamen Chlors.



Das Zahlenergebnis war folgendes:

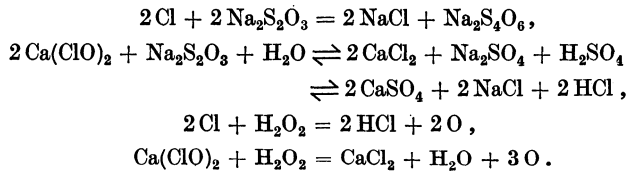
	Leitungswasser	Destilliertes Wasser
Organische Stoffe mg $\text{KMnO}_4/\text{l}$	5,16—8,60	3,69—4,86
Chlorzahl mg/l . . . . .	0,137—0,191	0,113—0,184

Wie sich bei längerem Stehen der Wasserproben das Chlorbindungsvermögen verhielt, dafür seien folgende typische Beispiele aus der Reihe der Untersuchungen herausgegriffen.

Chlorbindungsvermögen in mg/l		
bei Zusatz von	Leitungswasser	destilliertem Wasser
Nach 10 Minuten: 1 : 1 000 000	0,156	0,184
	2 : 1 000 000	0,298
Nach 24 Stunden: 1 : 1 000 000	0,280	0,332
	2 : 1 000 000	0,686
Nach 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Tagen: 1 : 1 000 000	0,502	0,510
	2 : 1 000 000	0,980

Es scheint hieraus hervorzugehen, daß sich der Chlorverbrauch noch eine Zeitlang in dem Verhältnis der ursprünglich zugefügten Mengen weitervollziehen kann, also daß auch die später eintretenden Reaktionen mehr oder minder nach einer gewissen Gesetzmäßigkeit ablaufen.

Zur Neutralisation überschüssigen Chlors wurde im allgemeinen Natriumthiosulfat oder beim Desazonverfahren Wasserstoffsperoxyd benutzt. Beide Mittel halten sich von allein keimfrei. Von dem letzteren haben Weichardt und Wolff experimentell für das Desazonverfahren nachgewiesen, daß es wegen seiner geringen zur Verwendung gelangenden Menge für die Desinfektionswirkung nicht in Frage kommt und auch das Bakterienwachstum in der Nährlösung nicht beeinflusst.



Die von der Firma Bayer zur Verfügung gestellte Probe festen Wasserstoffsperoxyds, sog. Ortizons, war nicht in Einzelportionen abgefaßt, sondern in großem Glasgefäß einwandfrei verschlossen. Bei der Prüfung nach der Kaliumpermanganatmethode (Beckurts) ergab sich ein  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Gehalt von 31,28%, bei der jodometrischen Messung nach dem D.A.5 ein solcher von 30,77%. Die Untersuchung mit Kaliumpermanganat ergab also etwas größere Zahlen, ein Unterschied, der möglicherweise durch die Anwesenheit organischer Stoffe bedingt ist.

Ortizon hat ja nach den Mitteilungen der Fabrik Carbamidbestandteile. Die Permanganatbestimmung wird deshalb in solchen Fällen auch nicht von allen Autoren, z. B. Schöne, für ganz zuverlässig gehalten. Sie ist jedoch, da es sich nur um eine gewöhnliche Titration mit n/10-KMnO<sub>4</sub>-Lösung handelt, einfach und rasch durchzuführen im Vergleich zum jodometrischen Verfahren.

Der Nachweis freien Chlors erfolgte nicht nur durch Jodstärke, sondern auch durch Raschigs Lösung, die noch 0,02 mg/l nachweist, während die Empfindlichkeitsgrenze für Jodkalistärke bei etwa 1 mg/l liegt (Olszewski, Weber). Raschigs Reagens stellt wässrige Benzidinsalzsäurelösung von leicht brauner Farbe dar; einige Tropfen davon der zu untersuchenden Flüssigkeit zugesetzt, geben mit Spuren von freiem Chlor blaugraue, mit höheren Konzentrationen

tiefblaue Färbung. Bei Anwesenheit von Carbonaten ist zur Sicherung der sauren Reaktion vorher etwas  $n/2$ -Salzsäure zuzugeben.

Dieses Reagens eignet sich, auch wenn es nicht spezifisch ist, wegen seiner Einfachheit in der Anwendung und seines scharfen Ausschlags gut zur Probe auf freies Chlor im entkeimten Wasser. Kontrolle mit eingestellten Lösungen ergab einwandfreien Ausfall der Reaktion; andere Stoffe, die mit Raschigs Lösung reagieren, kommen bei diesen Arten von Wasser kaum in Betracht.

Diese chemischen Feststellungen wurden zur Erzielung von Genauigkeit bei den bakteriologischen Versuchen für notwendig gehalten. Bei diesen letzteren wurden Coli-, Pyocyaneus- und Paratyphus-B-Bacillen verarbeitet. Es erwies sich bald, daß Coli und Pyocyaneus in kürzerer Zeit durch Chlor geschädigt werden als Paratyphus.

Es seien die wichtigsten Versuche herausgegriffen:

#### b) Wirkung auf Keime.

In einer ersten Reihe sollte ermittelt werden, ob die üblichen Trinkwasserchlorierungsdosen von 0,5 : 1 000 000 und 1,0 : 1 000 000 auf Keimhöchstzahlen, wie sie sich durch das Aussehen der Aufschwemmung, d. h. Trübung, eben noch nicht bemerkbar machen, überhaupt einen Einfluß haben. Es wurden zu je 100 ccm sterilen Leitungswasser je etwa 10 2-mm-Ösen Coli- bzw. Paratyphuskultur gut verrieben zugefügt. In der Praxis kommen solche Keimzahlenverhältnisse kaum vor. Der Zusatz von 0,5 : 1 000 000 hatte bei beiden Bakterienarten nach 5, 10 und 15 Minuten keinerlei merkbare Veränderungen in der Zahl hervorgerufen, wie Gelatineplattenkontrollen ergaben. Bei der stärkeren Chlordosierung war im Coliversuch auf den ersten Blick die Keimabnahme auf der Platte zu erkennen. Die Zahlen waren von  $\infty$  nach der 30-, 20- und auch nach der 10minütigen Einwirkung auf etwa 200 000 zurückgegangen. Bei den Paratyphusplatten waren nur geringere Unterschiede bemerkbar; Zählung hätte zu ungenaue Resultate ergeben in Anbetracht der enormen Zahl.

Der Paratyphusstamm war nach Sonderversuchen sicher krankheitserregend für Mäuse. Um zu sehen, ob überhaupt und gegebenenfalls welchen Einfluß die Chlorung auf die Pathogenität habe, wurden bestimmte Mengen (0,2 ccm) dieser Aufschwemmungen weißen Mäusen unter die Haut gespritzt, nachdem das Chlor durch Thiosulfat gebunden und so viel sterile Kochsalzlösung zugegeben war, daß physiologische Kochsalzflüssigkeit entstand. Ob das Injektionsmaterial nicht gechlort war oder ob es im Verhältnis 0,5 : 1 000 000 oder 1 : 1 000 000 gechlort war, spielte keine ausschlaggebende Rolle, die Tiere gingen nach 3 bis längstens 14 Tagen ein. Diejenigen Mäuse, bei denen 1 : 1 000 000 gechlort war, blieben am längsten (8 bis 11 Tage) am Leben. Die Sektion ergab überall stark vergrößerte dunkelrot gefärbte Milz. Außerdem wies die Schleimhaut des Magen- und Darmkanals die typischen Erscheinungen der Gastroenteritis auf; der Kot war dünnbreiig und zum Teil blutig verfärbt, auch konnten in jedem Falle aus steril entnommenem Herzblut Reinkulturen von Paratyphus in Bouillon und Brillantgrünbrühe gezüchtet werden. Ob die verlängerte Widerstandsfähigkeit gegen die Infektion auf durch Chlorung vermindelter Keimzahl oder auf einem anderen Grunde (herabgesetzte Pathogenität, verschiedene Konstitution der Tiere, Zufall)

beruhte, ließ sich aus diesen Versuchen nicht entnehmen. Eine Erörterung hierüber würde hier zu weit führen.

Es wurden nun geringere Keimzahlen, etwa 25 000 im Kubikzentimeter, zur Injektion verwandt. Mäuse, denen 0,2 ccm davon injiziert wurde, gingen nach durchschnittlich 3 Tagen ein. Sonstige Anordnung wie beim vorigen Versuch. Chlorung 1 : 1 000 000. Neutralisation mit Thiosulfat. Durch 15 minutige Einwirkung ging die Keimzahl auf 150 zurück, nach einstündiger Einwirkung blieb die Platte steril. Von dem 15-Minuten-Präparat bewirkten 0,2 ccm Tod der Tiere nach etwa 14 Tagen. Die Tiere dagegen, die 0,2 ccm des 1-Stunden-Präparates injiziert erhalten hatten, blieben sämtlich am Leben. Bei den nach 3 und 14 Tagen eingegangenen Mäusen ließen sich im steril entnommenen Herzblut Parathyphuskeime nachweisen; auch ergab die Sektion Milzschwellung und Entzündung des Magendarmkanals. Bei den am Leben gebliebenen Mäusen dagegen, die nach 6 Wochen getötet wurden, wuchsen weder Keime im steril entnommenen Herzblut, noch wies die Milz Schwellung auf. Bei diesen Versuchen fand allem Anschein nach lediglich Beeinflussung der Pathogenität durch Chlorung nicht statt. Es schienen vielmehr die Keime auch infektionstüchtig zu bleiben, wenn es ihnen überhaupt gelang, der Chlorwirkung zu entgehen.

Weiter zeigten diese Versuche, daß die in der Wasserwerkpraxis üblichen Chlordosen (wie 1 : 1 000 000) auf Paratyphuskeime in geringer Zahl recht kräftig einzuwirken vermögen.

Für die nun folgenden Pyocyaneusversuche lag ebenfalls das Bestreben zu grunde, Anhaltspunkte zu gewinnen, ob Chlorzusatz lediglich Funktionseinheiten, in diesem Falle die Farbstoffbildung zum Verschwinden bringen kann, wobei aber trotzdem die Keime am Leben bleiben. Steriles Leitungswasser. Chlorneutralisation mit Natriumthiosulfat. Verwendung von Agarplatten 2%.

Keimgehalt vor dem Chlorzusatz im ccm auf Agarplatten	In welchem Verhältnis gechlort?	Wie lange?	Keimgehalt nach dem Chlorzusatz im ccm auf Agarplatten	Bemerkungen
5 000	1 : 1 000 000	30 Min.	—	} Wenig Keime, die als Pyocyan. identifiziert wurden.
5 000	1 : 1 000 000	20 „	—	
5 000	1 : 1 000 000	10 „	—	
5 000	0,5 : 1 000 000	15 „	—	
30 000	0,5 : 1 000 000	5 „	+	
30 000	0,5 : 1 000 000	10 „	+	

Pyocyaneus zeigte also keine große Widerstandsfähigkeit gegen Chloreinwirkung. Da, wo aus irgendeinem Grunde nicht alle Keime vernichtet wurden (Versuche 5 und 6), behielten sie auch ihre Fähigkeit zur Farbstoffbildung bei.

Ein analoger Versuch wurde mit Coli gemacht zu dem Zwecke, festzustellen, ob die Lebenstätigkeit, hierbei die Indolbildung, nach der in der Wasserwerkpraxis üblichen Chlorung noch fortginge (mit anderen Worten, ob nur Scheintod der Colibacillen eintrete oder wirkliches Absterben). Coliaufschwemmung 1 : 12 000. Versuchsanordnung wie sonst. Steriles Leitungswasser, Neutralisation, Gelatineplatte.



Keimgehalt vor dem Chlorzusatz im ccm	In welchem Verhältnis gechlort?	Wie lange?	Keimgehalt nach dem Chlorzusatz im ccm	Wachstum in gewöhnlicher Bouillon	Indolbildung
12 000	1 : 1 000 000	15 Min.	36	+	$\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ cm } + \\ 0,1 \text{ „ } \pm \\ 0,01 \text{ „ } - \end{array} \right.$
12 000	1 : 1 000 000	1 Stunde	—	—	

Da, wo genügende Chloreinwirkung stattgefunden hatte, ließ sich also keine Lebensäußerung mehr in diesem Versuch nachweisen. Prüfung der Indolbildung nach Friebers Vorschrift in tryptophanhaltiger Nährlösung mit Ehrlich-Böhmeschem Reagens (p-Dimethylamidobenzaldehyd mit Salzsäure). Beeinflussung lediglich von Teilfunktionen (hier Indolbildung) scheint also bei diesen Versuchen nicht stattgefunden zu haben.

Es interessierte vor allen Dingen die Frage, ob bei Verwendung der in der Praxis üblichen Chlordosen die Keime wirklich abgetötet oder nur scheinot werden und sich gegebenenfalls schließlich erholen können. Wenn die bisherigen Versuche auch manchen Schluß in dieser Beziehung ermöglichen, so läßt sich doch einwenden, daß es wenigstens theoretisch denkbar erscheint, daß durch die Chlorung die Lebensäußerungen, wie Fortpflanzungsmöglichkeit, Pathogenität, Farbstoffbildung, Indolbildung, zum Stillstand gebracht werden, während trotzdem die Lebensfähigkeit der Keime fortgeht. Derartige Wirkung ist ja von manchen Desinfektionsmitteln bekannt; so läßt Äthylhydrocupreinlösung 1 : 100 000 bis 1 : 1 000 000 die Fortpflanzungstätigkeit und Weiterentwicklung von Pneumokokken aufhören, tötet sie aber trotzdem nicht ab. Einen gangbaren Weg zur Untersuchung dieser Frage schienen Versuche über die Atmungstätigkeit der Bakterien zu bilden. Denn es ist anzunehmen, daß Atmungstätigkeit und Leben, auch wenn es noch so minimal ist, in gewissem Sinne parallel gehen. Bakterienatmung in Flüssigkeiten ist völlig unabhängig von der Luftatmung, verbraucht chemisch gebundenen Sauerstoff und findet nach verschiedenen Gesetzen statt. Will man ermitteln, ob Bakterien leben, also atmen und mithin chemisch gebundenen Sauerstoff verbrauchen, so gibt man zu einer Aufschwemmung derselben in einer neutralen, von chemischen Sauerstoffträgern freien Flüssigkeit eine bestimmte Menge eines chemischen Körpers, aus dem die Bakterien Sauerstoff freimachen können. Diese Reduktion muß dann gut sichtbar und gegebenenfalls auch meßbar sein. Bieling benutzte für diesen Zweck nach dem

Vorschlag von Lipschitz Nitroanthrachinon,  $\text{H}_4\text{C}_6 \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CO} \end{array} \text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)$ , einen

Nitrobenzolfarbstoffkörper, dessen Nitrogruppe  $\text{NO}_2$  zu einer Amidogruppe  $\text{NH}_2$  reduziert wird. Es entsteht dadurch Amidoanthrachinon, ein roter Farbstoff, dessen Farbintensität sich nach der Konzentration richtet. Bieling verwandte bei seinen Versuchen noch Atmungsreizstoffe, weil dadurch der Sauerstoffverbrauch der Keime bedeutend gefördert wird. Solche Förderstoffe sind enthalten z. B. in Fleischbrühe und ganz besonders in alten Fleischbrühekulturen. Bieling läßt nach folgender Versuchsanordnung arbeiten: 3,5 ccm Zentrifugat von 4 Tage alter Fleischbrühecolikultur + 0,5 ccm Nitroanthrachinonlösung 1:50 + 1 ccm der zu prüfenden Kultur. Ablesen nach 1stündigem Bebrüten bei 37°.

Die alte Colibrühe wurde anstatt durch Zentrifugieren durch Filtrieren im Kieselgurfilter keimfrei und absolut klar gemacht. Kontrollen ergaben denn auch absolute Sterilität. Als sich nach einigen Vorversuchen und Kontrollproben einwandfreier Ausfall der Reaktion erzielen ließ, wurde zu den eigentlichen Experimenten geschritten. Davon seien einige typische erwähnt:

Zunächst sollten bei den Versuchen durch das Desinfiziers die Bakterien voraussichtlich ausgeschaltet werden. Es wurde mit Coli gearbeitet. Entkeimung erfolgte mit Chlorkonzentrationen, wie sie beim Desazonverfahren angewandt werden, damit durch die Bakterienzahl nicht das ganze Chlor gebunden werden konnte. Zur Vermeidung des Chlorverbrauchs durch die Eiweißkörper der Bouillon wurden die abgeschabten Colikulturmassen in 1 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Nach Ablauf der Einwirkungszeit wurde mit Benzidinsalzsäure die Anwesenheit von freien Chlorionen noch besonders festgestellt, so daß mit ausgiebiger Desinfektionswirkung gerechnet werden konnte. Damit keine Sauerstoffträger in die Lösung gelangten, wurde nach abgelaufener Desinfektionsdauer das restliche freie Chlor nicht mit Wasserstoffsperoxyd oder mit Natriumthiosulfat, sondern durch Zugabe steriler Gelatinelösung gebunden. Neuerliche Probe mit Benzidinsalzsäure bestätigte denn auch das Fehlen freier Chlorionen. Die filtrierte alte Colibrühe wurde auf Keimfreiheit ganz besonders geprüft. Farbvergleich nach 1stündigem Bebrüten mit einer zweiten, ebensolchen Versuchsanordnung, die nicht bebrütet war.

V o r dem Chloren		Zeitdauer	N a c h der Chloreinwirkung			
Keimzahl im ccm	Desinfektions- methode		Wachstum auf Gela- tineplatten im ccm	in Bouillon	Indol- bindung	Prüfung mit Nitroanthrachinon
200 000	Desazonmethode	10 Min.	—	—	—	Keine Farbänderung
400 000	„	10 „	—	—	—	„ „
500 000	„	10 „	—	—	—	„ „
10 000	1 : 1 000 000	10 „	45	+	+	„ „
17 000	1 : 1 000 000	10 „	63	+	+	„ „

Diese Versuche zeigten, daß in den Fällen, in denen Chlorung mit ausgiebigen Dosen erfolgte, auch keine Atmung stattfand. Hieraus ist zu schließen, daß in diesen Fällen keine Hemmung oder Lähmung vorlag, sondern wirkliche Abtötung.

Einen Unterschied wiesen die Verhältnisse bei der Chlorung mit geringeren Chlorkonzentrationen (0,5—1 : 1 000 000) auf. Es konnte zwar auch nach Ablauf von 10 Minuten noch freies Chlor in der Keimaufschwemmung nachgewiesen werden; doch vermochten sich hierbei öfter einige Keime der Chloreinwirkung zu entziehen, wie es ja bei Laboratoriumsversuchen der allgemeinen Erfahrung entspricht; sei es, daß es sich um verspritzte Keime handelt, die nachinfizieren, sei es, daß es zusammengeklumpte Bakterien sind, sei es, daß die Vermischung nicht so intensiv ist wie in der Praxis, etwa in einem Rohrnetz, sei es aus irgendeinem andern Grund. Diese Keime waren aber der Zahl nach viel zu gering, als daß sie durch ihren Sauerstoffverbrauch innerhalb einer Stunde einen bemerkbaren Farbumschlag des Nitroanthrachinons auslösen konnten. Der positive Ausfall der Indolbildung schien so erklärlich zu sein, daß sich die Keime im tryptophanhaltigen Nährboden innerhalb 24—48 Stunden vermehrten und

dadurch den Ausschlag der Reaktion hervorriefen. Bei den Gegenproben mit hohen Keimzahlen (2 000 000) und den gewöhnlichen geringen Chlordosen (0,5 : 1 000 000) erfolgte überall Rotfärbung des Nitroanthrachinons usw.; doch ist das nach dem Vorausgegangenen ohne weiteres begreiflich und deshalb nicht weiter hervorzuheben.

Bei den Desazonversuchen war aufgefallen, daß der Caporitkalk in der wässerigen Lösung nicht nur geringe Trübung, sondern manchmal einen leichten Niederschlag verursachte, der mitunter unlösliche Klümpchen von Stecknadelkopfgroße zeigte. Bei den von der Fabrik zur Verfügung gestellten Proben enthielt er lediglich im besten Falle 60% wirksames Chlor, während er nach der Literaturangabe eigentlich 70—75% enthalten sollte. Das schien so zu erklären zu sein, daß entweder ein Fehler in der Fabrikation vorlag oder, was wahrscheinlicher war, daß ein Teil des unterchlorigsauren Calciums durch die Kohlensäure der Luft in unlösliches Calciumcarbonat umgewandelt war. Bei den bisherigen Versuchen war verminderte bakteriologische Wirksamkeit des Präparats nicht in Erscheinung getreten, da es ja, wie oben dargelegt, für derartige Verhältnisse einen hohen Überschuß an Chlor enthält. Trotzdem lag es nahe, die keimtötende Wirksamkeit des Caporits mit einem viel organische Stoffe enthaltendem Rohwasser noch besonders zu prüfen. Hierzu wurde Teichwasser von leicht trübem Aussehen verwandt. Im ersten Teil dieser Versuche wurden sterilisiertem Teichwasser die Keime zugesetzt; darauf wurde nach dem Desazonverfahren desinfiziert, das überschüssige Chlor mit Ortizon entfernt und dann nach Zugabe von konzentrierter Peptonlösung (so daß 1 Proz. Peptonlösung entstand) und Neutrali-

Organische Substanzen mg KMnO <sub>4</sub> /l	Chlorbindungs-zahl in mg/l bei Zugabe von 2 mg n. 10 Min.	Zugesetzte Keimzahl und Keimart im cem	Zu-gesetzte Chlor-menge	Ein-wir-kungs-dauer	Keimzahl nach der Desinfektion		Keimzahl nach der Anreicherung; auf Gelatineplatten im cem		Bemerkungen
					zu-gesetzte	andere	zu-gesetzte	andere	
33,81	1,3	Paratyph. 840 000	0,12 g	10 Min.	—	—	—	—	Einige Luftkokken u. Stäbchen (Heubacillen)
33,81	1,3	Coli 150 000	0,12 g	10 „	—	—	—	—	
33,81	1,3	Paratyph. und Coli zusammen 330 000	0,12 g	10 „	—	—	—	—	

Organische Stoffe mg KMnO <sub>4</sub> /l	Chlorbindungs-zahl in mg/l bei Zugabe von 2 mg n. 10 Min.	Keimzahl im cem Rohwasser auf Gelatine-platten	Zugesetzte Keimzahl und Keimart im cem	Zu-gesetzte Chlor-menge	Ein-wir-kungs-dauer	Keimzahl nach der Desinfektion		Keimzahl nach der Anreicherung auf Gelatine-platten im cem		Bemerkungen
						zu-gesetzte	andere	zu-gesetzte	andere	
33,81	1,3	7000	Paratyph. 150 000	0,12 g	10 Min.	—	26	—	+	Heubacill.
33,81	1,3	7000	Coli 90 000	0,12 g	10 „	—	12	—	+	„
33,81	1,3	7000	Paratyph. 110 000	0,12 g	10 „	—	40	+	+	Paratyphus. Agglutinat.-Titer 6400

sierung bzw. leichter Alkalisierung durch 30stündiges Bebrüten bei 37° angereichert. Im 2. Teile der Versuche wurde zur Nachahmung der Verhältnisse in der Praxis auf die Sterilisation des Rohwassers verzichtet und nach Vornahme des gleichen Desinfektions- und Anreicherungsverfahrens wie vorher auf Vorhandensein von Keimen geprüft. Nebenbei sei erwähnt, daß der restliche  $H_2O_2$ -Gehalt nach Neutralisation des Chlors in keinem Fall über 10% betrug und daß sich Chlorgeschmack im trinkfertigen Wasser nirgends bemerkbar machte.

Bei nicht zu weit fortgeschrittenem Zerfall gab also das Caporitverfahren auch bei extremen Keimzahlen immer noch für praktische Bedürfnisse befriedigende Resultate. Verpackung in Papierhülsen, auch wenn sie paraffiniert sind, vermag keinesfalls weitgehende Zersetzung des Präparates zu verhindern, wie die Untersuchungsergebnisse auf Seite 684 beweisen.

Auch die eigenen Feststellungen bestätigten die prompte und einwandfreie keimtötende Wirkung des Chlors sowie seine gute Brauchbarkeit zur Trinkwasserentkeimung.

### Ausblicke und Zusammenfassung.

Die Erfahrungen des letzten Jahrzehnts zeigten, daß sich die Chlorierung nicht nur bei der improvisierten Trinkwasserdesinfektion, z. B. im Felde, vieltausendfach bewährte, sondern auch im Dauerbetrieb der Wasserwerke. Besonders die Verwendung von Chlorgas hat die Methode vereinfacht, verbessert und verbilligt. Die gerade in den letzten Jahren erfolgte überaus rasche Zunahme der Trinkwasserchlorierungsanlagen auf der ganzen Welt, besonders in Nordamerika und in den Tropen, liefert den besten Beweis für die guten Erfolge des Verfahrens. Seine Bedeutung liegt nicht nur in der erfolgreichen Bekämpfung der durch das Wasser verschleppten Krankheitskeime, die sich gelegentlich in geradezu schlagartigem Erlöschen von Seuchen (z. B. von Typhus in manchen nordamerikanischen Städten, Engineer. news-record v. 30. X. 1924) offenbaren kann, sondern auch in der Verbilligung des Wasserpreises. Gerade der materielle Grund wird in den kommenden Jahren bei uns in Deutschland, wo man bisher hauptsächlich im Ruhrgebiet von der Trinkwasserchlorung Gebrauch machte, viele Kommunen zwingen, auf die Errichtung von teuren Grundwasseranlagen zu verzichten und dafür das billigere, chemisch entkeimte Oberflächenwasser zu verwenden. Die nämlichen Ursachen werden nach Beninde den Gemeindeverbänden Veranlassung geben, in absehbarer Zukunft anstatt der aus hygienischen Rücksichten erstrebenswerten zentralen Wasserversorgung wieder weniger teure Einzelwasserversorgungen einzurichten, wie man es vor einigen Jahrzehnten tat. Auch hierbei wird in geeigneten Fällen die Wasserchlorierung eine Rolle spielen.

• **Zusammenfassung.** Chlorierung ist das derzeit beste und billigste Verfahren der Trinkwasserentkeimung. Das bezeugt auch die ungemein rasch erfolgte Verbreitung, die sie innerhalb weniger Jahre in der ganzen Welt gefunden hat. Maßgebend für die keimtötende Wirkung ist bei den verschiedenen Chlorpräparaten lediglich der Gehalt an wirksamem Chlor. Die Chlorwirkung ist bei Bakterien eine recht rasche, bei nicht belebten Stoffen ist sie im allgemeinen etwas weniger rasch und hängt von der chemischen Avidität und dem Verteilungszustand dieser Masse ab.

Für das Verfahren im großen (Wasserwerkpraxis) ist die Chlorgasmethode die zweckentsprechendste wegen ihrer bequemen Dosierbarkeit und relativen Billigkeit. Chlorgeschmack im fertigen Trinkwasser kann dabei am besten vermieden werden. Für die Chlorung im kleinen (im Felde) ist die Desazonmethode die handlichste und zuverlässigste Entkeimungsart; sie ist jedoch etwas teuer.

Der Chlorzusatz bei der Wasserwerkpraxis beträgt meist 0,5 : 1 000 000. Es kann auch mehr oder weniger Chlor erforderlich sein je nach dem Chlorbindungsvermögen (Chlorzahl) des Rohwassers. Der Chlorzusatz läßt sich also errechnen und ist zur Sicherung der Desinfektionswirkung so einzurichten, daß sich mindestens noch eine Zeitlang nach dem Chloren freies Chlor im Trinkwasser nachweisen läßt. Ein gutes Reagens hierfür ist Raschigs Lösung.

Wenn nicht ganz reines Wasser zur Chlorung verwandt wird, wie Flußwasser, Seewasser, so ist es vorteilhaft, dieses Wasser vorher einem mechanischen Reinigungsprozeß (Filtrieren) zu unterwerfen. Dadurch wird die Verwendung niedrigerer Chlorzusätze ermöglicht. Der Gebrauch möglichst niedriger Chlormengen muß Grundsatz sein wegen der möglicherweise in Erscheinung tretenden Geschmacksbeeinflussung.

Überdosierung, die zwar bei den kleinen Chlormengen nicht gesundheitsschädlich sein kann, macht sich im allgemeinen durch faden oder laugenhaften Geschmack bemerkbar. Verringerung der Chlordosen oder Neutralisation mit Natriumthiosulfat kann Abhilfe oder wenigstens Besserung schaffen. Besonders intensive Geschmacksverschlechterung (Apothekengeschmack, Carbolgeschmack), wie sie manchmal nach der Chlorierung eintritt, hängt mit der Anwesenheit von Phenolkörpern im Wasser zusammen. In solchen Fällen nützt am besten die Verhütung des Zuflusses dieser chemischen Stoffe in das Rohwasser.

Absolute Keimfreiheit braucht durch die Chlorung nicht erzielt zu werden. Die schwer zu vernichtenden Heubacillensporen schaden dem fertigen Trinkwasser in keiner Weise. Colikeime müssen jedoch stets nach der Chlorung aus dem Wasser entfernt sein. Ein handliches und billiges Verfahren zum Colinachweis ist die Indolmethode.

Bei den eigenen Versuchen wurde durch die Chlorung überall Abtötung der Keime, nicht nur Hemmung oder Lähmung erzielt.

### Abwasserchlorung. Allgemeines.

Etwa seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts wandte man Chlorkalk in England zur Abwasserbehandlung an, während in Frankreich schon einige Jahrzehnte vorher Javellesche Lauge dafür gebraucht wurde. 1889 war man in England zur Benutzung elektrolytisch zerlegten Seewassers, der sog. Hermiteflüssigkeit, übergegangen. 1893 desinfizierte Wolfe mit aus Salzlösungen elektrolytisch hergestelltem Chlor Abwässer in Brewster und Neuyork zum Schutze der dortigen Trinkwasseranlage. Bei den genannten Fällen handelte es sich jedoch mehr oder weniger um Versuche. Um die praktisch durchzuführende Chlorbehandlung der Abwässer machte sich Phelps verdient, der die Kontrollmethode auf freies Chlor mit O-Toluidin ausarbeitete, die nötige Einwirkungszeit und die Chlorquantität bestimmte sowie den Einfluß organischer Substanzen erkannte. In Deutschland empfahl seit 1900 Dunbar das Chlor als bestes für die Praxis in

Betracht kommendes Mittel zur Abwässerdesinfektion. 1904 schloß sich ihm Houston in London an. 1910 verwies der Amerikaner Darnall auf die Vorzüge des verflüssigten Chlorgases; ihm folgten seine Landsleute Ornstein, Kienle, Jakson, Wallace, Fiernau u. a., die das Verfahren sofort für die Wasserpraxis im großen auswerteten. Von da ab verbreitete sich die Anwendung der Chlorgasmethode ungeheuer rasch auf der ganzen Welt, besonders auch da, wo Reinhaltung der Flußläufe notwendig war. Die Frage der Beseitigung der Abwässer spielte seit langem eine wichtige Rolle dort, wo sie in großen Mengen anfielen, also bei Großstädten, besonders dann, wenn entsprechend große Wasserläufe nicht in der Nähe vorhanden waren, durch die das Abwasser der natürlichen Beseitigung durch Verdünnung zugeführt werden konnte. Es mußte außer zu möglichst guter mechanischer Klärung mittels Sandfängen, Siebapparaten, Rechen, Klärbrunnen zu biologischen Verfahren gegriffen werden, bei denen die Reinigung entweder durch natürliche Vorgänge stattfand wie bei Feldberieselung, Bodenfiltration, Untergrundberieselung oder durch künstliche Vorgänge. Bei letzteren stand im Vordergrund die sogenannte Oxydationsmethode mit der Verwendung von Füllkörpern und Tropfkörpern und der Schlammaktivierung. Daneben war Verwertung der Abwässer im Fischteichbetrieb im Gebrauch. Alle diese Beseitigungsarten waren jedoch mit besonderen Umständen verknüpft, erforderten z. T. große Landflächen oder hohe Einrichtungskosten. Vereinfachung und Verbilligung auf diesem Gebiete war also seit langem mehr wie erwünscht.

Die genannten Systeme verfolgen alle den Zweck, die Abwässer nach Entfernung der gröberen Schmutzteile nicht nur nach Möglichkeit von den Krankheits-erregern zu befreien (Messerschmidt), sondern auch die darin gelösten Schmutzstoffe unter möglichster Vermeidung stinkender Fäulnis so weit abzubauen, daß sie ein möglichst geringes Sauerstoffzehrungsvermögen aufweisen. Die Bewertung der Leistung einer solchen Anlage geschieht denn auch nach Dunbar und Thumm durch Feststellung der Oxydierbarkeit des Abwassers, deren Abnahme nach den ersteren 60—65%, nach Tillmans 40% betragen soll (Ohlmüller und Spitta). Uhlenhuth und Remy fanden im allgemeinen diese Zahlen bestätigt. Die Abläufe biologischer Anlagen, überhaupt Abwässer dürfen nach dem Einleiten in die natürlichen Wasserläufe das Sauerstoffgleichgewicht des Vorfluters nicht bedrohen. Denn eine Störung des Sauerstoffgleichgewichts in den Flüssen hätte sog. „Verkrautung“ zur Folge, das ist eine Änderung des im Wasser herrschenden organischen Lebens im Sinne der Verschmutzung.

Die in den biologischen Systemen sich abspielenden Vorgänge bestehen einerseits in Oxydationserscheinungen, andererseits in Zerlegungsprozessen, die besonders durch die Absorption der gelösten und kolloiden Schmutzstoffe an den lebenden Benetzungshäutchen der Filterbröckel bzw. an den im Wasser schwebenden Flocken gefördert werden. Physikalische Kräfte führen also den erwähnten Schmutz den in den Häutchen befindlichen pflanzlichen und tierischen Organismen zu (Dunbar). Auf Filtern finden ähnliche biologische Prozesse statt (Kisskalt), doch können diese keineswegs mit denen bei der Abwasserreinigung auf eine Stufe gestellt werden, da es sich im Gegensatz zur Filterung hier um gelöste Stoffe handelt und ferner um unter Sauerstoffmitwirkung vonstatten gehende Zerlegungsprozesse. Es kommen hierbei in erster Linie die organischen, schwefelhaltigen Ver-

bindungen in Frage, also die Eiweißstoffe, deren Schwefelbestandteile bei gutem Fortgang des Verfahrens entweder bis zur Sulfatstufe oxydiert oder zu elementarem Schwefel abgebaut werden je nach der Bindung des Schwefelatoms im Molekül. Bei weniger guter Leistung werden auch Verbindungen von Sulfit- und Sulfidcharakter wenn auch unerwünschterweise resultieren können, z. B. wenn der Durchlauf des Wassers zeitlich zu rasch erfolgt, bei Erschöpfung der Absorptionskraft der Häutchen oder bei Abschluß von Luftsauerstoff. Die entstandenen Schwefelverbindungen werden sich, soweit möglich, mit Stoffen basischer Natur umsetzen. Schwefeleisen usw. ist ja vielfach in den Abflüssen biologischer Körper nachgewiesen. In ähnlicher Weise wie der organisch gebundene Schwefel wird auch der organische Stickstoff zersetzt und oxydiert. Dunbar und seine Schule (Kammann, Messerschmidt) haben in dieser Beziehung stets die Wichtigkeit der Absorptionsvorgänge hervorgehoben, Stoddart hat die Existenz nitrifizierender Bakterien hierfür verantwortlich gemacht, von denen es nach Winogradsky, Warrington u. a. solche gibt, die Ammoniak und organischen Stickstoff oxydieren oder bloß organischen Stickstoff. Beabsichtigt man lediglich Beseitigung der Abwässer unter Außerachtlassung ihrer Verwertung, so kommt es jedoch auf die Nitrifikation weniger an, da das Reduktionsprodukt des Stickstoffs, das Ammoniak, infolge seiner außerordentlichen Löslichkeit in Flüssigkeiten aus faulendem Abwasser nicht herausriecht, wie Dunbar nachgewiesen hat, im Gegensatz zur Fäulnis in Fäkalgruben, wo stechender Geruch nach Ammoniak hervortritt. Die Stickstoffverbindungen fauligen städtischen Abwassers sind also, was Geruch anlangt, in keiner Weise „offensiv“ im Gegensatz zu Schwefelwasserstoff. Auch der organische Kohlenstoff wird beim biologischen aeroben Abbau leichter und günstiger oxydiert als bei anaerobem Zerfall. Die Höhe des Sauerstoffverbrauchs kann also einen Maßstab für die Beurteilung der Energie der Zersetzungsprozesse in den biologischen Systemen bilden.

Es fragt sich nun, ob und wieweit Chlorbehandlung der Abwässer imstande ist, die in den biologischen Systemen stattfindenden Prozesse oder ähnliche zu bewirken und so einen Ersatz für die teuren und umständlichen biologischen Verfahren zu bilden.

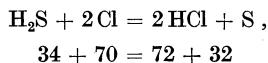
Es seien hier noch einige Worte über die für Abwässer zweckmäßigsten Chlorungsmittel eingefügt! Denn für die Behandlung der Abwässer müssen sie im Gegensatz zur Trinkwasserdesinfektion wegen des höheren Verunreinigungsgrades ja stets in unverhältnismäßig größeren Quantitäten verwandt werden. Hier ist also diese Frage von besonderer Wichtigkeit. Früher, in der Zeit um die Wende des Jahrhunderts, benutzte man zur Entseuchung der Abwässer Chlorkalk. Sein Gebrauch hatte jedoch verschiedene Nachteile. Chlorkalk mußte immer erst neu hergestellt werden, da er ja längere Zeit nicht haltbar war; er war also sofort in großen Mengen nicht lieferbar; außerdem war er, wie schon im Abschnitt über Trinkwasser erwähnt, wechselnd im Chlorgehalt, ließ sich wegen seiner wasseranziehenden Eigenschaften nur mit Mühe auch nur kurze Zeit verwahren, löste sich schlecht auf und führte dadurch zu Chlorverlust und unsicheren Resultaten. Er eignete sich wegen seiner Krümeligkeit auch nicht zur automatischen Zusetzung und vergrößerte, was bei Abwasserbeseitigung besonders von Nachteil war, in ungewöhnlicher Weise die Bildung von Absetzschlamm, dessen Beseitigungen an und für sich schon die größten Schwierigkeiten machte

(Spillner). Die hochwertigen Hypochlorite mußten ebenfalls erst hergestellt werden, ließen sich nicht als Abfallprodukte gewinnen und waren ziemlich teuer, wenn sie auch länger haltbar und für automatischen Zusatzbetrieb geeignet waren. Hypochloritlaugenanwendung war nur da rentabel, wo billige elektrische Kraft zur Verfügung stand. Die ganze Frage war eindeutig zugunsten der Chlorgasanwendung entschieden, als es in Amerika gelungen war, Chlorgas in verflüssigter Form in Stahlflaschen komprimiert für Wasserdesinfektion nutzbar zu machen und entsprechende Dosierungsapparate zu konstruieren. Nur wenn Chlorgas absolut trocken ist, greift es Metall, also die Stahlflasche, nicht an und läßt sich so beliebig lange lagern. Es wird als Abfallprodukt in der chemischen Großindustrie gewonnen, ist jederzeit in beliebiger Menge beziehbar und nicht teuer; außerdem eignet es sich gut für automatischen Zusatzbetrieb, ist leicht zu handhaben und vermehrt nicht die Schlamm- und Schlammfällung in dem übergroßen Ausmaß wie Chlorkalk. Chlorgas vereinigt also gerade für die Anwendung bei Abwässern alle Vorteile eines Chlorungsmittels in sich; es wird deshalb jetzt fast wohl ausschließlich in der Abwasserbehandlung angewandt.

### Erfolge der Abwasserchlorung.

#### a) Fäulnisverhinderung und Entgeruchung.

Welche Aufgaben lassen sich nun bei der Abwasserbeseitigung mit dem Chlorieren tatsächlich erfüllen? Gemäß seiner Eigenschaft als eines der aktivsten chemischen Mittel greift Chlor, wie bereits erwähnt, die meisten anderen Stoffe an, soweit es mit ihnen reagieren kann, und sucht sich mit ihnen zu verbinden. Dies ist besonders dann der Fall, wenn diese Stoffe leicht auswechselbaren Wasserstoff enthalten und sich im Zustand molekularer Verteilung befinden, also gelöst sind. Ein solcher angreifbarer Körper in nicht mehr frischem Abwasser ist in erster Linie Schwefelwasserstoff. Wenn also Chlor in die Abwässer gelangt, so wird sich der weitaus größte Teil des Chlors sofort oder sehr rasch, innerhalb von Sekunden (Springborn), mit dem Schwefelwasserstoff umsetzen, während die schwerer angreifbaren Stoffe in der Hauptsache mit den Chlorteilen reagieren, die nach Absättigung des Schwefelwasserstoffs noch frei sind. Nach der Formel



werden 2 Teile Chlor 1 Teil Schwefelwasserstoff binden unter Abscheidung von molekularem Schwefel. Ähnlich wie Schwefelwasserstoff werden auch die leicht löslichen und hydrolysierbaren Schwefelverbindungen wie  $\text{K}_2\text{S}$ ,  $\text{Na}_2\text{S}$ ,  $\text{CaS}$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ , mit Chlor umgesetzt werden. Schwefelwasserstoff und die erwähnten Sulfide sind in den meisten Abwässern dann enthalten, wenn sie „faulig“ riechen. Frisches Abwasser riecht wohl dumpf oder modrig, aber stinkt nicht. Wenn also Abwasser faulig riecht, so enthält es auch Schwefelwasserstoff. Nach Arnold löst 1 Vol. Wasser bei  $15^\circ$  und Atmosphärendruck 3,2 Vol. Schwefelwasserstoff. Da Schwefelwasserstoff 1,18 mal schwerer als Luft ist und 1 l Luft 1,29 g wiegt, so kann unter den angeführten Umständen 1 l Wasser höchstens 4,8 g Schwefelwasserstoff gelöst enthalten. Nach den von Bach an verschiedenen städtischen Abwässern im Emschergebiet vorgenommenen Untersuchungen ist jedoch nur ein geringer Bruchteil der genannten Ziffer an Schwefelwasserstoff



im Abwasser enthalten. Bach fand als Höchstzahl 10 mg/l, durchschnittlich nur 5—6 mg/l. Von diesem gelösten Schwefelwasserstoff riechen jedoch nur diejenigen Mengen, die in die Luft entweichen. Das ist aber nur ein kleiner Teil, der in seiner Quantität hauptsächlich von Temperatur, Luftdruck, Bewegung des Wassers und Größe der Wasseroberfläche abhängt. Es folgt also daraus, daß schon relativ geringe Mengen an Chlor hinreichen, um so viel Schwefelwasserstoff zu binden, daß sein Entweichen in die Luft so gut wie unmöglich gemacht wird und Belästigung durch „Faulgeruch“, für den gerade die menschliche Nase recht empfindlich ist, vermieden wird. Lediglich der Gehalt an Schwefelwasserstoff ist es, der bei faulem städtischen Abwasser belästigend, „offensiv“ wirkt, wie schon oben erwähnt wurde, nicht etwa der Anteil an Abbauprodukten des organischen Stickstoffs, den man früher fälschlicherweise dafür haftbar machte. Im Emschergbiet genügten Chlorzusatzmengen von etwa 4—8 g auf den Kubikmeter stark übelriechend, also stark faulig auf der Kläranlage ankommenden städtischen Abwassers, um diesem im Zulauf den Schwefelwasserstoffgeruch zu nehmen. Bildung von Schwefelwasserstoff in städtischen Abwässern ist also gewöhnlich ein Zeichen von Fäulnis, von unter Mitwirkung der Kleinlebewesen vor sich gehenden reduktiven Prozessen an schwefelhaltigem organischen Material. Diese letztgenannten Stoffe qualitativ und quantitativ chemisch zu bestimmen, ist jedoch ungeheuer schwer, es gibt hierfür keine sicheren Methoden. Wäre dies möglich, so könnte man die Art und den Ablauf der Fäulnis eines jeden Abwassers analytisch charakterisieren. Als Ersatz hierfür haben Dunbar, Korn und Kammann, Spitta und Weldert, Weldert und Röhlich Verfahren geschaffen, die besondere Proben auf Fäulnisfähigkeit darstellen. Diese Proben fallen im allgemeinen erst dann negativ aus, wenn die Oxydierbarkeit der Abwässer oder ihr Gehalt an organischem Stickstoff oder organischem Kohlenstoff um 60—65% herabgesetzt ist. In quantitativer Beziehung läßt sich also die Fäulnisfähigkeit eines Abwassers mit Hilfe dieser Prüfungsarten, „Hamburger Fäulnistest“ und „Berliner Fäulnistest“ genannt, bis zu gewissem Grade festlegen.

Außerdem kann Schwefelwasserstoff in Abwässern noch von Sulfat-schwefel (mineralischen Verbindungen) stammen, der aus Bodenschichten in das Abwasser gelangt ist und von bestimmten Mikroben unter günstigen Bedingungen gelegentlich reduziert wird, oder auch von sulfidischem Schwefel, der meist aus industriellen Abwässern herrührt. Selbstredend macht es für die Bindung des Schwefelwasserstoffs durch das Chlor nichts aus, aus welcher Quelle der Schwefelwasserstoff herrührt.

Da Chlor eines der am stärksten wirkenden oxydierenden Mittel ist, werden Reduktionsvorgänge chemischer und biochemischer Art, solange freies Chlor vorhanden ist, im Abwasser nicht stattfinden können. Chlor wird also den Faulprozeß nicht nur sofort unterbinden, sondern auch so lange verhindern, als ein Überschuß an freiem Chlor besteht. Chlor wirkt viel energischer und auf andere Weise als Gehalt an Nitraten, deren Zusatz zwecks Fäulnisverhinderung R. Weldert für Abwässer vorschlug. Sie sollten durch Abgeben ihres Sauerstoffvorrats die reduktiven Prozesse unterdrücken. Sie schützen auch die schwefelhaltigen Eiweißkörper vor Zersetzung aber deswegen, weil ihre biologische Reduzierbarkeit eine sehr hohe und viel größere ist als die der

Schwefelverbindungen. Erst nach Erschöpfung der Nitrats werden die schwefelhaltigen Eiweißverbindungen der Reduktion unterliegen. Nitratanwendung kommt jedoch schon deshalb nicht für die Praxis in Frage, weil salpetersaure Salze wegen der hohen Nachfrage von seiten der Landwirtschaft für Abwasserreinigungszwecke viel zu teuer sind. Nitratbeigabe verhindert also die Reduktionsprozesse nicht, sondern lenkt sie ab; Chlorzusatz dagegen verhindert sie. Abwasser mit einem Gehalt an freiem Chlor ist also gegen Fäulnis absolut geschützt. Man ist demnach durch Chlorbehandlung imstande, bereits in Fäulnis übergegangenes Abwasser nicht nur zu entgeruchen, sondern auch praktisch fäulnisunfähig zu machen. Dabei ist natürlich gute Entschlammung unbedingt Voraussetzung, d. h. die absetzbaren Teile müssen bis zu einem solchen Grade aus dem Abwasser entfernt sein, daß weitere Schlamm Bildung nicht mehr auftritt. Denn nach Schuhmacher werden schon 1 mm große Agarflöckchen von Chlorlösung 1 : 1500 nicht mehr durchdrungen. Kurpjuweit wies nach, daß 1 proz. Chlorkalklösung Colibakterien im Innern von 1 $\frac{1}{2}$ —2 cm großen Kotballen nicht zu erreichen vermag. Nach Spitta sind schon die gröberen Schwebestoffe des Kanalwassers bakteriologisch dem Kot gleichwertig zu erachten; sie enthalten rund 100 mal soviel Keime als die gleiche Gewichtsmenge Flüssigkeit. Fromme fand bei vergleichenden Untersuchungen, daß überhaupt von keinem der bekannten chemischen Entkeimungsmittel Mikroorganismen von der Widerstandsfähigkeit der Colibacillen im Innern fester Kotballen zum Absterben gebracht werden können. Erst als den Schmutz auflösende Mittel gebraucht wurden, 10 proz. Natronlauge oder 15 proz. Kresolseifenlösung je zu gleichen Teilen wie der Kot, konnten nach vorheriger mechanischer Zerkleinerung bei 2 stündiger Einwirkungszeit gute Erfolge erzielt werden. Mittel, die etwas weniger gut auflösten, wie 15 proz. Schwefelsäure, bewirkten unter gleichen Bedingungen zwar noch brauchbare, aber nicht mehr so gute Resultate. Über die absolute Notwendigkeit guter Entschlammung kann also kein Zweifel herrschen. Thiesing stellte die Forderung auf, daß man Fäulnisunfähigkeit des gechlorten Abwassers erst dann annehmen sollte, wenn das Abwasser nach Entfernung des restlichen freien Chlors und Impfung mit Faulschlamm sich fäulnisunfähig erweise. Diese Forderung Thiesings spielt jedoch für die Praxis keine ausschlaggebende Rolle, da ja das restliche freie Chlor, falls man es nicht entfernt, durch die im Abwasser überreichlich vorhandenen chlorbindenden Substanzen im Laufe der Zeit von selbst verzehrt wird und da dann die im Innern ungelöster Partikel befindlichen und dort der Abtötung entgangenen Keime von allein eine Impfung der Flüssigkeit vornehmen. Ungelöste Teilchen sind aber selbst im bestsedimentierten Abwasser immer noch vorhanden, wie der nach einiger Zeit sich stets bildende, wenn auch geringe Bodensatz zeigt. Diese Vorgänge nehmen jedoch immer einige Zeit in Anspruch, insbesondere wird die sekundäre Entwicklung von Bakterien, darunter der Fäulniskeime, kaum in weniger als 24 Stunden in ausgiebigem Maße vor sich gehen, so daß das Abwasser Zeit hat, inzwischen einen größeren Wasserlauf zu erreichen. Bach stellte gemäß der Thiesingschen Forderung Versuche mit  $\frac{1}{2}$  Stunde geklärtem, frischem, sehr dünnem Essener Abwasser an. Er fand, daß an durch 14 Tage beobachteten Proben Zusätze von 40 mg/l bei nach 1 stündiger Einwirkungszeit erfolgter Entfernung des restlichen Chlors und dann sofort vorgenommener Faulschlammbeimpfung die Fäulnisfähigkeit

nicht gänzlich beseitigen konnten, während 30 mg/l bei genügend langer Einwirkungszeit, d. h. bei innerhalb von Stunden von selbst eingetretenem Verschwinden des Chlors und bei nachträglicher Impfung Fäulnisunfähigkeit erzielten. Zusatz von 60 mg/l bei 50minütiger Einwirkungszeit hob bei einem 5-Tage-Versuch die Fäulnisfähigkeit auf auch bei nachträglicher Impfung, Zusatz von 15 mg/l dagegen konnte auch bei genügend langer Einwirkungszeit diese Wirkung nicht hervorrufen, wobei es gleichgültig war, ob nachträgliche Impfung mit Faulschwamm stattfand oder nicht. Zusatz von 20 mg/l bei 2stündiger Einwirkungs-dauer ließ während 9 Tage keine Probe faulen, auch dann nicht, als die Proben 1 : 1 bis 1 : 15 mit abgestandenem Vorflutwasser verdünnt und außerdem noch beimpft wurden. Es kann demnach im Gegensatz zu mannigfach herrschender Meinung als erwiesen gelten, daß ausreichende Chlorgaben unter Voraussetzung genügender Einwirkungszeit gut entschlammtes städtisches Abwasser so konservieren, daß es selbst bei nachträglicher Faulschwammbeimpfung und unter für Fäulnis günstigen Bedingungen, wie mittlere Temperatur, bei wochenlangem Stehen keine faulige Zersetzung erleidet. Bei den erwähnten Versuchen wurde an verschiedenen gechlorten Abwasserproben leichter Geruch nach Chloroform oder Jodoform wahrgenommen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß dieser Geruch durch organische Chlorverbindungen veranlaßt wird, die nach R i d e a l u. a. ihrerseits eine ähnliche Wirkung wie freies Chlor entfalten und dadurch hindernd auf Keimentwicklung einwirken, so daß Fortsetzung der Fäulnis und damit neuerliche Reduktion schwefelhaltiger Verbindungen zu Schwefelwasserstoff nicht vor sich gehen kann. Chlorzusatz im Schmutzwasser wirkt ja so, daß sich das Chlor nach Absättigung der am leichtesten oxydierbaren Stoffe, besonders Schwefelwasserstoff und anderer, an die (chlorbindenden) organischen Stoffe, hauptsächlich die Eiweißkörper kettet (Glaser, Hairi, Elmanowitsch und Zaleski, Froboese, Antonowsky u. a.). Von solchen organischen Chlorverbindungen ist aber bekannt, daß sie keimwachstumhindernd wirken können, z. B. Chloroform, Chlorpikrin, Chloramin, welches letzteres ja selbst in der medizinischen Praxis Anwendung findet (Solbrig, Grünwald und Baß, Frommolt, Fetscher, Randier, Barthel, Fetel, Seligmann und Ditthorn). Harold und Ward fanden bei ihren Versuchen, daß Chlor bessere bakterienschädigende Kraft zeigte, wenn sie dem Chlor gleiche Mengen Ammoniak zufügten. Ammoniakzugabe mußte zuerst erfolgen, nach etwa 15 Minuten Chlorzugabe. Stärkerer Ammoniakzusatz verminderte die Wirkung. Die besten Erfolge ergab Zusatz von  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Teil Ammoniak auf 1 000 000 Wasser. Die verschiedenen Wirkungen bringen H. und W. damit in Zusammenhang, daß bei Einwirkung von Ammoniak auf Hypochlorit zuerst Chloramin, bei weiterem Zufügen salzsaures Hydrazin entstehe, welche beide keimtötende Fähigkeiten haben; setze man noch weiter Ammoniak hinzu, so bilde sich Chlorammonium, ein im Gegensatz zu ersteren Verbindungen für Kleinlebewesen unschädliches Produkt. Wenn nun solches chloriertes Abwasser in den Flußlauf gelangt, so wird ihm mit fortschreitender Vermischung so viel Sauerstoff zugeführt, daß aerobe, oxydierende, keinen Schwefelwasserstoff bildende Bakterien überwuchern, während die reduzierenden, schwefelwasserstoffzeugenden Fäulniserreger keine Gelegenheit zum Wachstum mehr finden. Es werden hier also keine stinkenden Gase mehr produziert, vorausgesetzt, daß das Abwasser richtig entschlammte ist, so daß die

gesamten Schmutzteile mindestens eine Verdünnung von 1 : 15 bis 1 : 20 erfahren, ein Verhältnis, das nach Pettenkofer im allgemeinen genügt, um das Selbstreinigungsvermögen der Flüsse nicht zu unterbinden. Ist die Entschlammung eine weniger gute, so können allerdings Verkräutung und Verschmutzung im Vorfluter eintreten. Denn Schlamm wird auch durch die üblichen Abwasserchlorierungsdosen nicht fäulnisunfähig gemacht. Dafür wären ganz andere Chlordosen erforderlich, die praktisch nicht anwendbar sind. Trotzdem kann daran nicht gezweifelt werden, daß bei hinreichenden Chlorzusätzen und ausgiebiger Einwirkungsdauer fäulnisfähigen städtischen Abwässern die Fäulnisfähigkeit genommen werden kann, so daß nachträgliche Schlammbeimpfung keine Zersetzung unter Schwefelwasserstoffbildung hervorzurufen vermag.

### b) Desinfektion.

Außer seiner fäulniswidrigen Eigenschaft besitzt Chlor noch die Fähigkeit zur Keimabtötung, also zur Desinfektion, da es ja ein starkes Gift für organisiertes Eiweiß darstellt. Diese keimabtötende Wirkung ist für die Behandlung der Abwässer sehr erwünscht, weil städtische Abwässer in der Regel von Keimen, wenn auch in der Mehrzahl harmlosen, wimmeln. Nicht selten enthalten Abwässer jedoch auch krankheitserregende Bakterien in großer Zahl. Das dürfte besonders bei den Krankenanstalten und solchen gewerblichen Betrieben der Fall sein, in denen Tierkörper oder Teile davon verarbeitet werden, also Schlachthöfen, Gerbereien, Wollkämmereien u. dgl. Ob städtische Abwässer unter allen Umständen desinfiziert werden sollen, fragt sich, da ja die krankheitserregenden Keime nach den Forderungen der Hygiene schon an der Infektionsquelle, also am Krankenbett usw., vernichtet werden sollen. Trotzdem werden aber Krankheitskeime in die städtischen Abwässer gelangen, da ja vielfach Leute Krankheitskeime ausscheiden zu einer Zeit, in der sie nicht merklich erkrankt sind oder ihre Krankheit nicht erkannt ist. Es dürfte daher unter allen Umständen wünschenswert sein, wenigstens dort die verhältnismäßig recht billigen Einrichtungen zur Chlordesinfektion der Abwässer zu schaffen, wo, wenn auch nur zeitweise und unter gewissen Umständen, die Gefahr zur Übertragung oder Verschleppung dieser Keime besteht, z. B. beim Einleiten von Abwässern kurz oberhalb von Flußbadeanstalten (Fall in Linden, ref. Ges. Ing. 1914, S. 400), wo Verbindungen zwischen Abwasserbahnen und Trinkwasseranlagen nicht ganz ausgeschlossen werden können, wo der Wasserstand im Flußlauf häufig sehr starkem Wechsel (Überschwemmung, Niedrigwasser) unterworfen ist (Fälle in Johnstown, in Delaware) oder wo Flußwasser, wenn auch nach Reinigung, zum Genuß verwandt werden muß, das bereits Vorflutzwecken gedient hat, wie im Ruhrgebiet. Dazu kommt, daß das Bedürfnis nach Desinfektion der Abwässer in Deutschland an und für sich ein viel größeres ist als z. B. in Amerika, wo die Abwässer entweder in sehr großen Strömen oder in hochwertigen biologischen Anlagen beseitigt werden und wo noch dazu so gut wie jedes nicht absolut einwandfreie Trinkwasser entkeimt wird. Denn es gibt dort kaum noch ein Trinkwasserwerk, das nicht eine Chlordesinfektionsanlage eingerichtet hätte.

Dunbar, der als erster in Deutschland Chlor für die Abwasserdesinfektion vorschlug, verlangte keineswegs die Abtötung sämtlicher Keime, sondern lediglich eine solche von 95—96 %. Hierdurch würde Vernichtung auch

der krankmachenden Keime in praktisch notwendigem Grade erfolgen, so weit es sich um Typhus-, Cholera-, Ruhrerreger oder um Keime mit ähnlicher Widerstandskraft handelt. Er empfahl Chlorkalkzusatz im Verhältnis 1 : 5000 bei 2stündiger Einwirkungsdauer; das entspricht an wirksamem Chlor 66 : 1 000 000. Die ersten Erfahrungen bezüglich Zusatzmenge, Einwirkungsdauer, Desinfektionserfolg wurden also auch für Abwässer ähnlich wie für Trinkwässer der Zeit entsprechend mit Chlorkalk gesammelt. Schon seit 1892 hatte Dunbar und nach ihm Th. Smith empfohlen, das Vorkommen von Colibacillen als Hinweis auf Verunreinigung von Flüssigkeiten mit Darmabgängen zu benutzen, da Colikeime in allen tierischen Fäkalien zahlreich vorhanden wären. Abwasser verursache dadurch Gefahr, daß es in erster Linie die Erreger von ansteckenden Darmkrankheiten beherberge, die demnach mit den Colibacillen zusammen im Abwasser vorkämen. Colibacillen ließen sich aber rasch und leicht auffinden, so daß man auf diese Weise eine handliche indirekte Nachweismethode krankheits-erregender Darmbewohner zur Verfügung habe. Nach Dunbar dürfen Colibacillen in 1 cem Abwasser nicht mehr nachweisbar sein, wenn der Desinfektionseffekt ein ausreichender sein soll. Bruns und Springfield erzielten bei an der Duisburger Kläranlage durchgeführten Versuchen mit Zusätzen (berechnet nach wirksamem Chlor) von 40—70 : 1 000 000 Keimzahlabnahmen um 99,9%, mit Zusätzen von 30—35 : 1 000 000 Keimabnahmen um 98,1%. Colibacillen wurden bei den erstgenannten Zusätzen überhaupt nicht mehr gefunden, bei den letzteren waren sie um 99,9% vermindert. Bei geringerer Chlorzugabe (18,5 : 1 000 000) wurde keine genügende Desinfektionswirkung mehr erreicht. Spillner dagegen konnte in Essener Rohwasser die Colizahlen schon mit Dosen wirksamen Chlors von 15 : 1 000 000 um 99—99,9% verringern. Auch er trat dafür ein, die Abnahme der leicht nachweisbaren Colikeime als Maßstab für die Desinfektionswirkung zu benutzen, da hauptsächlich die Angehörigen dieser Gruppe, die Typhus- und Ruhrbacillen, die Krankheitserreger seien. Nach seinen Resultaten waren 99,9% der Coli abgetötet, wenn sich nach einer Stunde noch freies Chlor im Abwasser nachweisen ließ. Auf die Verminderung der harmlosen Bakterien komme es nicht an. Zugleich stellte Spillner fest, daß Gegenwart oxydationsfähiger Stoffe höhere Chlorgaben erfordere.

Der Unterschied zwischen den Desinfektionserfolgen von Dunbar, Bruns und Springfield einerseits, Spillner andererseits ist dadurch zu erklären, daß die ersteren mit Chlorkalk arbeiteten, bei dessen Gebrauch so gut wie immer Verluste an wirksamem Chlor eintreten, sei es schon bei der Auflösung, sei es durch Bildung von Bröckeln und Bodensatz, sei es aus einem anderen Grunde, während Spillner das leicht lösliche, hochprozentige Calciumhypochlorit benutzte. Es ist auch möglich, daß Unterschiede in der Qualität des Abwassers, wie oben angedeutet, vorlagen. Tillmans erreichte bei geklärtem Frankfurter Abwasser, das 5 000 000 Keime und 500 000 Colikeime enthielt, durch Zusatz von 10 Teilen Chlor auf 1 000 000 Abtötung aller vegetativen Formen. Bei Zufügung von 20 Teilen Chlor zu Abwasser, das 16 000 000 Keime bei 350 000 Coli enthielt, trat vollkommene Sterilisation ein. Proteus- und Colikeime konnten auch im Anreicherungsverfahren nicht festgestellt werden. Die Dosis 5 : 1 000 000 reduzierte die Keimzahl auf ein Viertel, die Colizahl auf ein Fünftel, 3 : 1 000 000 die Keimzahl auf ein Drittel. Nach Braun gelangte man am Seuchenlazarett

Ulm während des Krieges durch Beigabe von Chlorkalk im Verhältnis 1 : 10 000 zu schon angefaultem Fäkalabwasser, d. i. wirksamem Chlor 33 : 1 000 000 bei 2stündiger Einwirkung, zu dem Resultat, daß in den meisten Fällen die desinfizierten Abwässer steril befunden wurden, mindestens aber alle krankheits-erregenden Keime sicher abgetötet waren. Am Reservelazarett Tübingen, wo lediglich nicht durchgefauelte, keine gröberen, festen organischen Stoffe enthaltende Wasch- und Badewässer der Entkeimung unterzogen wurden, genügte schon Chlorkalkzusatz von 1 : 20 000, d. i. 16,5 : 1 000 000, um alle pathogenen Keime zugrunde gehen zu lassen.

Bach ging über den Dunbarschen Standpunkt bezüglich der Keimzahlverminderung hinaus und sah bei seinen Versuchen Abwasser erst dann als genügend desinfiziert an, wenn mindestens 99,9% der auf gewöhnlicher Gelatine wachsenden Keime verschwunden waren, bezogen auf den Mindestgehalt an Keimen (nicht auf den im Einzelfalle gefundenen häufig viel höheren Wert). Er stellte diese Werte stets in Vergleich mit dem Coli- und Thermophilentiter, da deren Stand nicht immer mit der Keimzahl parallel geht und da häufig Abwässer mit relativ niederen Keimzahlen unerwartet hohen Coli- und Thermophilentiter zeigen. Bach konnte im geklärten, mittelstark konzentrierten Essener Abwasser mit einem Mindestgehalt von 500 000 Keimen durch Zufügen von Chlor im Verhältnis 25 : 1 000 000 die Zahlen auf 240—3700 herabdrücken, so daß also weniger wie 1% übrigblieben. Der Thermophilentiter war von 0,1—0,0001 negativ. Die Thermophilenzahl überschritt also in keinem Fall 5000. Der Colititer zeigte noch bessere Resultate. Bei Chlorzusatz von 20 : 1 000 000 gingen die Keimzahlen auf 880—1120 zurück. Thermophilentiter und Colititer wiesen jedoch beträchtlich weniger günstige Zahlen auf als bei der Chlorung von 25 : 1 000 000. Wurden 15 Teile Chlor auf 1 000 000 Teile Abwasser gegeben, so trat ungenügende Entkeimung ein, es traten Keimzahlen bis über 100 000 auf. In weiteren Versuchen mit Essener Abwasser, das in Becken mit emscherbrunnenartigen Einbauten vorgeklärt war, wurde bei Chlorgaben von 10 : 1 000 000 sehr unregelmäßige Keimzahlenherabsetzung gefunden, wenn auch meistens unter 10 000, so doch auch mitunter höhere Zahlen bis zu mehreren Hunderttausend. Wurde mit der Chlordosis gestiegen, so gingen bei 15 : 1 000 000 die Keimzahlen gewöhnlich auf unter 7000 zurück, in extremen Fällen auf 2500 und 130 000; der Thermophilentiter sank auf im Mittel 5000 bei einer Colizahl von höchstens 500 im Kubikzentimeter. Bei Zusatz von 20 Teilen Chlor dagegen zeigten sich überall wieder einwandfreie Keimzahlen.

Nach Baker können selbst Milzbrandsporenformen durch Chlor vernichtet werden; hierzu sind bei der Widerstandskraft derselben begrifflicher Weise sehr hohe Zugaben erforderlich, etwa 250 : 1 000 000. Zum Schutz des Viehs vor Milzbrandansteckung ist Desinfektion von Abwässern aus Gerbereien öfters unbedingt nötig. Überschüssiges Chlor kann ja nachträglich, wenn es aus irgend einem Grunde notwendig wird, durch Neutralisationsmittel wie Thiosulfat gebunden werden.

Aus allen diesen erwähnten Beispielen läßt sich der Schluß ziehen, daß man bei durchschnittlichem, gut geklärtem städtischen Abwasser mit Chlorgaben von etwa 20 : 1 000 000 zuverlässige Desinfektion erreichen kann. Auch bei geringeren Chlordosen von 15—10 lassen sich gewöhnlich noch Erfolge erzielen,

die der Dunbarschen Forderung nach Keimabnahme von 95—96% gerecht werden. Doch fehlt bei diesen geringeren Chlorgaben die absolute Zuverlässigkeit der Entseuchung, die im Falle des Ausbruchs von ansteckenden, umsichgreifenden Krankheiten unbedingt notwendig ist.

#### e) Förderung des Absatzvorganges.

Die desinfizierende Kraft des Chlors beruht mindestens z. T. auf seiner großen Affinität zu eiweißartigen Substanzen. Diese Verwandtschaft zu eiweißartigen Körpern verleiht dem Chlor eine weitere für die Abwasserbehandlung willkommene Eigenschaft, nämlich diese Körper z. T. zu koagulieren und auszufällen und dadurch klärend auf die Abwasserbeschaffenheit einzuwirken. Wohl ist diese Eigenschaft des Chlors, die Schlammabscheidung und Niederschlagbildung zu fördern, keine absolute. Denn häufig ist gechlortes Abwasser noch recht trübe. Doch liegen verschiedentliche aus der Praxis stammende Beobachtungen vor, daß nach der Chlorung sich noch ausscheidende Feinschlammengen auffallend reichlich waren. Solche Wahrnehmungen wurden an der Kläranlage in Döberitz und in Essen-Frohnhausen gemacht (Bach). Es ist ja auch eine in der Praxis der Hallenschwimmwasseraufbereitung viel gemachte Beobachtung, daß sich durch das Chloren aus dem nachts über in Ruhe befindlichen Badewasser am Boden des Schwimmbeckens eine schleimig-schlüpfrige Schicht absetzt (Weichardt und Ulsamer), die größtenteils von organischen, vom menschlichen Körper stammenden Kolloiden herrührt, die als Gele abgeschieden werden, eine Schicht, die jeden Morgen eigens durch besondere Vorrichtungen, gewöhnlich eine Kette mit daran befindlichen Bürsten, entfernt werden muß. Diese „chlorbindenden“ eiweißartigen Substanzen sind ja vielfach in der Literatur erwähnt (Glaser, Haïri, Froböse a. a. O.). Es liegt also durchaus im Bereich der Möglichkeit, daß durch Chlorung der Abwässer in gewissen Fällen vermehrte Bildung von Absatzschlamm unter Entfernung der betreffenden Stoffe aus der Flüssigkeit, also unter Klärung, erreicht werden kann.

Die bisherigen Ausführungen zeigen, daß zur Unterdrückung der Fäulnisfähigkeit und zur Desinfektion ungefähr gleiche Chlordosen notwendig sind, etwa 20 Teile Chlor auf 1 000 000. Fäulnis geht in der Regel unter Mitwirkung von Bakterien vor sich. Wenn die Bakterien unterdrückt sind, wird die Fäulnis unterbrochen. Da aber zur Desinfektion nach Dunbar schon eine Vernichtung von lediglich 95—96% der Keime ausreicht, so läßt sich Entseuchung des Abwassers schließlich schon mit etwas geringeren Chlordosen erreichen mit etwa 15 Teilen Chlor. Verhinderung der Fäulnisfähigkeit und Desinfektion sind also 2 Prozesse, die ungefähr nebeneinander herlaufen, wenn entsprechende Mengen Chlor Abwasser zugefügt werden. Natürlich wird bei der eben genannten Höhe der Chlorgabe vorausgesetzt, daß es sich um vorgereinigtes, gewöhnliches städtisches Abwasser handelt, nicht um Abwasser extremer Qualität, das etwa größere Mengen leicht oxydabler oder sonstwie chlorbindender Stoffe enthält.

#### **Mit welchen Konzentrationen wird gechlort bei der Verschiedenartigkeit der Abwässer ?**

In diesem letzteren Falle müßten natürlich, da zur Bindung der genannten Stoffe viel Chlor vorweggenommen wird, höhere Chlorzusätze erfolgen. Andererseits wäre

in besonders gut gereinigtem Abwasser, das recht wenig chlorbindende Substanzen enthält, schon eine geringere Chlorgabe hinreichend. Ausgiebige Einwirkungsdauer muß immer garantiert sein und soll nirgends unter einer halben bis eine Stunde betragen. Es ist deshalb empfehlenswert, in jedem Falle einen Probeversuch vorzunehmen und den Erfolg der Chlorung zuerst festzustellen. Auch sind bei beabsichtigter Entseuchung häufige Kontrollen am Platz, da sich eine Änderung in der Zusammensetzung des Wassers, die höhere Chlorung erheischt, nicht ohne weiteres im Aussehen kundgibt. Ob man besser vor oder nach der Reinigung die Chlorung vornimmt, richtet sich nach dem beabsichtigten Zweck und auch nach der besonderen Eigenart des Abwassers (Howard). Im allgemeinen wird man bei geklärtem Abwasser weniger Zusatz in Anwendung bringen können. Natürlich ist im Falle vorausgehender Chlorung mit dem Abwasser zugleich nicht etwa auch der Absatzschlamm desinfiziert und fäulnisunfähig gemacht. Die zugefügten Chlormengen reichen gerade hin, um die im Abwasser schwimmenden und am Äußeren der Schlammpartikel haftenden Keime zu vernichten, nicht aber auch die im Innern der Schlammteilchen befindlichen. Zur Abtötung auch der letztbezeichneten Keime und zur Oxydierung der z. T. aus organischen Stoffen bestehenden Schlammpartikel wären unvergleichlich höhere Chlorzahlen und viel längere Einwirkungszeiten usw. notwendig, vorausgesetzt, daß eine so vollständige Oxydierung überhaupt durchführbare wäre. Die Untersuchungen von Spillner und Bach haben ja auch gezeigt, daß die Fäulnisvorgänge im Schlammraum der Emscherbrunnen durch die übliche Chlorung in keiner nachweisbaren Art verändert werden, daß sie sich also sehr bald auf geringe Chlorgaben einstellen. Beabsichtigt man lediglich Entgeruchung mit der Chlorung, so haben sich ganz geringe Chlorgaben als ausreichend erwiesen, dafür genügen schon etwa 5 : 1 000 000. Der Erfolg macht sich dann außerordentlich rasch bemerkbar.

### **Kann Chlorung biologische Abbaukörper ersetzen?**

Die besprochenen Wirkungen des Chlors<sup>7</sup> beruhen auf seinen chemischen Eigenschaften, insbesondere auf seiner Oxydationsfähigkeit und seiner Aktivität. Chlor vermag deshalb den „chemischen“ Sauerstoffbedarf der Abwässer zu decken (Überführung von Oxydul in Oxydsalze, von Sulfiden in Sulfate, niederen Stickoxyden in Nitrate usw.). Der chemische Sauerstoffbedarf hat jedoch für die Beseitigung der gelösten organischen Schmutzstoffe keine ausschlaggebende Bedeutung, seine Deckung kann vollkommenen Abbau der organischen Stoffe nicht herbeiführen, so wenig wie es Zerlegungsprozesse können, die ohne Verbrauch von Sauerstoff vor sich gehen (Spitta). Denn trotzdem gechlortes Abwasser nicht fault, also das Wachstum reduzierender Anaerobier nicht zuläßt, so daß sich Reduktionsgase Schwefelwasserstoff, Ammoniak nicht entwickeln, so besitzt solches aufbereitetes Wasser doch keine „Haltbarkeit“. Sobald es möglich ist, nach etwa 15facher Verdünnung, wuchern im gechlorten Abwasser aerobe tierische und pflanzliche Kleinorganismen, die die organischen hochmolekularen Substanzen unter Verwendung von Sauerstoff weiter verarbeiten, gegebenenfalls zerlegen je nach der Stellung der Schwefel-, Stickstoff- und Kohlenstoffatome im Molekül. Die hierzu nötige Sauerstoffmenge wurde von amerikanischen Forschern (Wagenhals, Theriault, Hommon) näher untersucht und mit dem



Namen „biochemischer Sauerstoffbedarf“ bezeichnet. Die Methode basiert auf der Bestimmung der von Spitta in die Literatur eingeführten sogenannten „Sauerstoffzehrung“. Die im Abwasser vorkommenden Mikroorganismen setzen nicht nur den frei vorhandenen, in der Flüssigkeit gelösten Sauerstoff an die zerfallenden organischen Stoffe um, sondern auch den von sauerstoffhaltigen gelösten Verbindungen. Dabei wird das Sauerstoffbedürfnis der Zerfallskörper vollkommen abgesättigt. Durch den Chlorumsatz werden aber die für diese biologischen Sauerstoffverschiebungen nötigen Triebkräfte, die Kleinlebewesen abgetötet. Es ist nach Tiemann-Gärtner bekannt, daß durch Vernichtung der pflanzlichen und tierischen Keime die Oxydation der organischen Substanzen im Boden und Abwasser unterbrochen wird (Alex. Müller, Warrington, Salkowski, Uffelmann, Moser). Andererseits fördert Zufügung von Nährstoffen das Wachstum der Mikroorganismen und damit das Sauerstoffzehrungsvermögen des Wassers in hohem Grade (Spitta). Die Bestimmung der Größe der Sauerstoffzehrung innerhalb einer bestimmten Zeit ist also ein Maßstab der Verunreinigung mit nährenden organischen Bestandteilen, mit anderen Worten, ein Maßstab für die vorhandenen durch Kleinlebewesen zersetzbaren, oxydierbaren Substanzen. Diesen „biochemischen Sauerstoffbedarf“ kann Chlorung nicht befriedigen im Gegensatz zu den biologischen Systemen, bei denen, richtigen Betrieb vorausgesetzt, die organischen Substanzen restlos verarbeitet, entweder oxydiert oder bis zur einfachsten evtl. elementaren Stufe zerlegt, in den Ablauf kommen. Aus diesem Grunde kann Chlorung den biologischen Abbau, wie er auf den Oxydationskörpern, beim Verfahren mit dem sogenannten aktivierten Schlamm oder im Fluß vor sich geht, auch nicht ersetzen, sondern sie vermag ihn nur hinauszuschieben. Trotzdem bietet Chlorung den unzweifelhaften Vorteil, daß sie die Gefahr einer Störung des „Sauerstoffgleichgewichts“ im Vorfluter, mithin einer Verschmutzung und Verkrautung desselben, so gut wie beseitigt, da ja das gechlorte Abwasser nach den eben angeführten Untersuchungen erst bei etwa 15facher Verdünnung weiterer Zersetzung unterliegt, einem Verdünnungsgrad, bei dem nach Pettenkofer aber bereits natürliche restlose Zerlegung in einem Fluß eintritt.

Das gechlorte Abwasser wird also in einem kleinen Vorfluter so lange nicht zersetzt werden, bis es etwa 15fach verdünnt ist, selbst wenn es bis dahin mehrere Tage dauert. Innerhalb dieser Zeit ist aber das Abwasser, von besonderen Ausnahmefällen abgesehen, in einen größeren Wasserlauf gelangt. Wenn dann 15fache Verdünnung allmählich einsetzt, so wird in dem nämlichen Maß natürliche „Selbstreinigung“ im Fluß in Kraft treten. Chlorung vermag also, wenn sie auch einen vollwertigen Ersatz biologischer Körper nicht bilden kann, so doch in den weitaus meisten Fällen die Verschmutzung kleinerer Vorfluter zu verhindern oder wenigstens ganz beträchtlich zu bessern, mindestens aber die Geruchsbelästigung zu beseitigen. Voraussetzung ist allerdings immer gute Entschlammung des Abwassers, eine Aufgabe, der man nicht überall in richtiger Weise nachzukommen scheint. Denn nur so ist die Bildung übelriechender Schlammبانke nach Einleitung des gechlorten Abwassers im Vorfluter zu erklären.

Die prozentual geringen Fälle, in denen Chlorung von vornherein nichts nützen kann, sind diejenigen, in denen wochenlange Dauer vergeht, bis das gechlorte

Abwasser 15fache Verdünnung erfährt, also beim Einleiten in stehende Gewässer, Teiche, Seen, Buchten von Bächen. In solchen Fällen ist Abhilfe nur durch Sorge für ordnungsgemäße Vorfluter zu schaffen.

### Wo eignet sich Abwasserchlorung ganz besonders?

Chlorung kommt für die Beseitigung der Abwässer also ganz besonders da in Betracht, wo sich ein größerer Wasserlauf in der Nähe befindet, so daß er innerhalb einiger Tage von dem gechlorten Abwasser über den (an und für sich zu wenig wasserreichen) Vorfluter erreicht werden kann. Hier können durch Umgehung des andernfalls notwendigen Baues und Betriebes biologischer Oxydationskörper Kosten gespart werden. Auch in Verbindung mit biologischen Körpern kann Chlorung durch Entgeruchung der Betriebsanlagen und Beseitigung der Fliegenplage recht Gutes leisten. Es ist ja bekannt, daß sich in der Nähe von solchen Anlagen meist ein äußerst belästigender Fäulnisgeruch entwickelt, der ungeheure Fliegenschwärme anlockt. Hierbei kann zweckentsprechend die Chlorgabe eine geringe sein. Auch höhere Chlordosen, die Desinfektion bewirken, können mit dem Abwasser auf die biologischen Anlagen gegeben werden, ohne daß der reinigende Effekt Schaden leidet, wie im kleinen und großen durchgeführte Versuche von Dunbar und Korn, Schwarz, Clark und Gage einwandfrei gezeigt haben. Vorherige Neutralisation des unverbrauchten Chlors ist nicht notwendig. Es wird bereits in den obersten Schichten der biologischen Körper oxydiert, soweit es da noch vorhanden ist. Chlorate ließen sich dementsprechend bei manchen dieser Versuche in den Abflüssen nachweisen, besonders, wenn man zu großen Chlordosen gegriffen hatte. Clark und Gage hatten Zusätze von 25 bis 50 Teilen auf 1 000 000 Abwasser gebraucht, Dunbar ließ sogar bis 66 : 1 000 000 anwenden. So wenig wie bei den biologischen Körpern unterbindet in den üblichen Grenzen sich bewegender Chlorzusatz auch bei den intermittierend betriebenen Bodenfiltern die reinigende Wirkung im Gegensatz zu anderen Desinfektionsmitteln, wie z. B. Sublimat oder Carbolsäure, die die Absorptionswirkung bald aufhören und fäulnisfähiges Wasser abfließen lassen (Messerschmidt). Fliegen dagegen sind gegen geringe Chlorgaben schon recht empfindlich, da sie auch an solche Objekte, bei denen lediglich zur Entgeruchung gechlort wird und anscheinend schon alles Chlor gebunden ist, nicht herangehen. Roß empfiehlt deshalb Chlorverbindungen (Dichlorbenzol) zur Befreiung der Latrinenanlagen von Fliegen. Auch zur sonstigen Entgeruchung der Abwässer ist Chlor in seiner Billigkeit und Wirksamkeit eigentlich nicht zu ersetzen. Ganz unentbehrlich ist es bei der Desinfektion verseuchter Abwässer. In allen diesen Fällen spielt es keine entscheidende Rolle, ob es sich um gewöhnliche städtische Mischabwässer oder häusliche Abwässer oder die Abwässer gewerblicher Betriebe oder um Abwässer anderer Herkunft, etwa aus Schlachthöfen usf., handelt. Es braucht nur je nach dem beabsichtigten Zweck und nach der Beschaffenheit der Abwässer der Chlorzusatz geändert zu werden. Daß Chlorung den Salzgehalt von Wasser und Abwasser nicht bessern, also vermindern kann, ist eigentlich selbstverständlich und braucht deshalb nicht besonders erwähnt zu werden.

### Bewährung in der Praxis.

Vielfach hat die Praxis bereits den Beweis für die gute Bewährung der Abwasserchlorung erbracht. Nach Mieder werden an der Kläranlage in Leipzig die von der Anlage I in die Luppe gelangenden vorgeklärten Abwässer seit 1922 mit Zusätzen von 10 : 1 000 000 bei  $\frac{1}{2}$ —1stündiger Einwirkung gechlort. Untersuchungen stellten außer Fäulnisverzögerung, Entgeruchung und weitgehender Herabsetzung der Keimzahl auch Abnahme des Sauerstoffzehrungsvermögens fest. Trotz des geringen Chlorzusatzes von nur 10 g/cbm hielt sich das Wasser bis zu 5 Tagen und länger frisch, während sich Proben von ungechlortem Abwasser spätestens nach wenigen Stunden unter Abscheidung von Schwefel-eisen zersetzten und schwarz färbten. Anlieger bestätigten auf Befragen bei Bereisungen wiederholt mündlich und schriftlich die Besserung in der Beschaffenheit des Flußwassers. Im September 1923 erstattete Berichte sagten, „daß seit mindestens einem Jahr das Flußwasser der Luppe längst nicht mehr so verschmutzt sei wie in früheren Jahren. Trotzdem die Luppe jetzt gerade äußerst wenig Wasser führe, sei es möglich, Wasser zum Waschen aus dem Fluß zu entnehmen, was bei niederem Wasserstand sonst nicht möglich gewesen wäre.“ Ein anderer Bericht: „daß das Wasser der Luppe im letzten Jahre eine ganz bedeutend bessere Beschaffenheit habe als im Vorjahre. Es fehlten insbesondere die sonst sehr stark vorhandenen Pilze und Schlammbildungen, die oft große Schwierigkeiten an den Rechen verursacht hätten.“ Auf diese Erfolge hin wurde nun auch in der Anlage II gechlort, die ihren Ablauf in die Elster einleitet, und zwar mit 20 : 1 000 000. Während früher hier die Anleger über üblen Geruch und starke Fadenpilzbildung zu klagen hatten, lautete nun die Auskunft: „daß die Beschaffenheit des Elsterwassers etwa seit April d. J. (seit Beginn der Chlorung) eine wesentlich bessere gegen früher geworden sei. Die Bildung der Algen und Pilze, wie sie bisher in großen Mengen beobachtet worden sind, hätte ganz bedeutend nachgelassen, die Besserung sei vermutlich auf die Chlorung der Abwässer der Stadt Leipzig zurückzuführen.“ „Daß seit etwa Mai d. J. die Beschaffenheit des am Kraftwerk ankommenden Elsterwassers gegenüber den Vorjahren bedeutend besser geworden sei. Die Chlorbehandlung des Elsterwassers übe demnach anscheinend einen günstigen Einfluß auf die Beschaffenheit des Abwassers aus.“ Auch hierbei ergaben die Untersuchungen der Proben Fäulnisverhinderung für mehrere Tage, Entgeruchung, Abnahme des Sauerstoffzehrungsvermögens usf., wie zu erwarten war.

Bach berichtet von der Kläranlage des Truppenübungsplatzes Döberitz, daß dort das sehr konzentrierte, stark fäkalienhaltige Abwasser nach vierstündigem Aufenthalt in emscherbrunnenartigem Klärbecken mit Chlorzusatz 16 : 1 000 000 behandelt wurde bei 1stündiger Einwirkungsdauer in einem Nachklärbecken. Hier fand weiterhin außerordentlich reichliche Entschlammung statt, wobei deren auffallende Vermehrung anscheinend die Chlorung bewirkt hatte. Der gechlorte Ablauf wurde nun noch auf biologische Tropfkörper geleitet, in deren Umgebung man im Gegensatz zu sonstigen biologischen Oxydationskörpern keinerlei üblen Geruch und keinerlei Fliegenplage bemerkte. Einschränkung der biologischen Wirkung der Tropfkörper durch die vorausgegangene Chlorung der Abwässer konnte nicht festgestellt werden; auch wurde keinerlei

schädliche Wirkung des zur Düngung verwendeten Absatzschlammes — gemischt aus dem Schlamm der Vorklärung und dem Feinschlamm des Nachklärbeckens — auf das Wachstum von Nutzpflanzen bemerkt.

Bei der Emschergenossenschaft in Essen waren an 4 Kläranlagen Chlorzusatzbetriebe angefügt, in Essen-Frohnhausen, in der Zechensiedlung Graf Schwerin bei Rauxel, in der Siedlung Merten bei Dortmund und in der Ortschaft Holzwickede. In der Siedlung Graf Schwerin wird hauptsächlich Entgeruchung des stinkenden Abwassers bezweckt, in Merten und Holzwickede Desinfektion des Abwassers. In keinem Fall entstanden Betriebsschwierigkeiten; überall war man mit den Resultaten zufrieden.

Der Ruhrverband (Verband zur Reinhaltung der Ruhr) in Essen ist ebenfalls zur Chlorung von Abwässern übergegangen. Er versah die 4 größten Kläranlagen mit Chlorapparaten und hatte im Jahre 1924 10 Zusatzapparaturen im Betrieb. Nach Imhoff wird von der Chlorung dann Gebrauch gemacht, wenn die Ruhr besonderen Tiefstand zeigt oder wenn in einer Stadt der Nähe Seuchengefahr besteht. Da Ruhrwasser nach natürlicher Filtration zu Genußzwecken gebraucht wird, und da zahlreiche Flußbadeanstalten an der Ruhr liegen, ist es unbedingt am Platz, das Ruhrwasser vor besonderer Verunreinigung zu schützen. Auch hier ergab sich kein Anlaß zu Beanstandungen.

An der Abwasserdesinfektionsanlage für National Home for Disabled Volunteer Soldiers, Virginia, an der 15 Teile Chlorgas auf 1 000 000 Abwasser zugesetzt wurden, ergaben am 17. 2. 1915 vorgenommene Untersuchungen folgende Keimzahlen (Werbeschrift d. Chlorator G. m. b. H.):

	Bakterien in ccm	B. Coli in ccm
Rohes Abwasser . . . . .	4 100 000	+ 0,00001
Chloriertes Abwasser . . . .	0	— 0,1
Rohes Abwasser . . . . .	12 800 000	+ 0,000001
Chloriertes Abwasser . . . .	100	— 0,1
Rohes Abwasser . . . . .	1 400 000	+ 0,00001
Chloriertes Abwasser . . . .	200	— 0,1

In Cleveland, das nach Baker die größte Chlorungsanlage der Welt mit einer Tagesleistung von 6,5 Tons besitzt, werden die Seebadeplätze durch Chlorung der Abwässer vor Verunreinigungen geschützt, wie Gascoigne berichtet. Denn amerikanische Auffassung stellt an Badewasser keine geringeren hygienischen Anforderungen als an Trinkwasser. In Washington verteilt man das Chlor auf dem Badeplatz von einem umherfahrenden Boot aus zwecks Vernichtung der im Wasser befindlichen ansteckenden Keime. Der Chlorgehalt wird auf ungefähr 0,5 mg/l gebracht. Das Verfahren wird gelobt (Baker).

Ausgezeichnete Dienste leistet nach Simons Chlorung ferner der Austernfischerei. Es ist ja bekannt, daß Austern häufig aus dem Wasser stammende Thyphuskeime in sich bergen und dadurch beim Genuß diese Krankheit übertragen (Johnson). Die Austern werden in starkes Chlorwasser gelegt und dadurch zunächst äußerlich entkeimt. Wenn nach einiger Zeit das freie Chlor gebunden ist, lassen die Austern das sterile, die Chlorsubstitutionsprodukte enthaltende Wasser in ihrem Körper kreisen mit dem Erfolg, daß nach etwa 6 Stunden

die Infektionserreger verschwunden sind, während man den Austern im Geschmack nichts anmerkt. Wiederholung der Behandlung gewährt völlige Sicherheit gegen die Ansteckungskeime.

Viele andere Beispiele aus der Praxis könnten hier noch angeführt werden, doch ließe sich überall das Gleiche feststellen, nämlich, daß da, wo ordnungsgemäß verfahren wird, das Verfahren den Erwartungen entsprach.

### **Wann darf Abwasser nicht gechlort werden!**

Nun gibt es zweifellos in der Praxis auch solche Gelegenheiten, wo Abwasser nicht gechlort werden darf. Das ist dann der Fall, wenn die Abwässer Produkte der Teerdestillation, nämlich Phenolkörper, enthalten, wie es besonders bei Kokereien und Gaswerken vorkommt. Wie bereits im Abschnitt über Trinkwasser erwähnt, kommen dann jene ungemein intensiv nach Jodoform oder Carbol schmeckenden Verbindungen (Chlorphenole) zustande, die in ungeheurer Verdünnung selbst dann noch durch Geruch und Geschmack auffallen, wenn man einzeln das Chlor oder den Benzolkörper längst nicht mehr bemerken kann. Nach Thresh und Beale sollen sich diese Verbindungen selbst noch dann bemerkbar machen, wenn der Phenolgehalt nur 1 auf 5 Billionen beträgt. Da die bisherigen Nachweisverfahren für solche geringe Quantitäten nicht empfindsam genug waren, hat Vorce Loren eine neue chemische Methode zur Bestimmung kleinster Phenolmengen ausgearbeitet. Mehrere Liter des Wassers werden nach Entfernung von Basen und Eiweiß durch einige Gramm festes Ätznatron längere Zeit mit  $\text{H}_2\text{O}_2$ , das den Phenolkern nicht angreift, oxydiert. Nach vorsichtiger Einengung und Ansäuerung mit Zitronensäure wird abdestilliert und im Destillat das Phenol nach der colorimetrischen Untersuchung von Folin und Denis festgestellt. Das Chlorieren der Abwässer in den üblichen Grenzen schadet an und für sich den Fischen gar nicht so sehr, da ja das Chlor ungemein rasch von den Abwässern gebunden oder beim Vermischen des Abwassers im Fluß vom Flußwasser verzehrt wird. Im übrigen vermeiden auch die Fische solche Chlorzonen sehr bald und halten sich außerhalb davon auf. Mieder berichtet ja, daß sich nach Angaben von Anliegern in der Luppe etwa 25 km unterhalb Leipzigs wieder Fische zeigen, ebenso auch in der Elster vor ihrer Einmündung in die Saale. Wo die Fische sich zeigen, das dürfte etwa da sein, wo das Flußwasser seinen natürlichen, durch die eingeleiteten Abwässer bis dahin reduzierten Sauerstoffgehalt durch Vermischung ungefähr wieder erlangt, das wäre von etwa 10—15facher Verdünnung an. Bei geringerem Verdünnungsgrad können aber die Fische in dem mit Abwasser vermengten Flußwasser wegen Sauerstoffmangel auf die Dauer sowieso kaum oder nur schlecht leben, ganz abgesehen von Ammoniak und Schwefelwasserstoff, auch wenn nicht gechlort würde. Nach den Untersuchungen von König und Hünneke wie von Kupzis sind Fische zwar gegen Sauerstoffmangel nicht allzu empfindlich und vertragen Sauerstoffverminderung bis zu etwa 10% des Normalen. Aber es dürfte doch ein Unterschied sein zwischen dem Grade des Sauerstoffmangels, den ein Fisch im Experiment eben noch trägt und dem Grade, bei dem ein Fisch eine sauerstoffarme Zone vermeidet, wenn er sich ihr nach Belieben entziehen kann. Man kann deshalb auch nicht ganz mit Recht behaupten, daß lediglich die Chlorung die Fische aus der sauerstoffarmen Strecke des Flußwassers vertriebe.

Bestand nun Gelegenheit zur Bildung von Chlorphenolverbindungen im Abwasser, so vermindern diese Verbindungen zwar die Lebensbedingungen für die Fische nicht in außerordentlichem Maße, aber sie verursachen noch in äußerster Verdünnung, daß das Fischfleisch diesen „Apothekengeschmack“ annimmt und dadurch in seiner Genießbarkeit sinkt (Schiemenz, Keim). Falls also der Nutzen der Fischerei ausschlaggebende Bedeutung besitzt, ist für die Praxis zur Zeit das beste, die phenolhaltigen Abwässer für sich allein unschädlich zu machen und von den allgemeinen Abwässern fernzuhalten, ein Weg, den *Brun*s auch für die Trinkwasserchlorung empfohlen hat. Auch *Imhoff* berichtet diesbezüglich von den Schwierigkeiten bei der Entwässerung des Ruhrkohlengebiets, da die Industrieabwässer, die zum Teil phenolhaltig sind, bei Niedrigwasser der Ruhr eventuell gechlort werden müssen. Die Ruhr sei aber der große Trinkwasserspender des ganzen dortigen Gebiets und die Entfernung des Phenols aus dem Abwasser sei schwierig und kostspielig.

*Helbing* und *Bach* zersetzten gemäß einem Vorschlag von *Fowler* am Klärwerk *Stoppenberg* bei *Essen* Phenolabwasser in starker Verdünnung nach biologischem Tropfverfahren, nachdem die Körper vorher mit häuslichem Abwasser eingearbeitet waren. Der Versuch gelang gut, der starke Carbolgeruch wich vollkommen oder beinahe vollkommen. *Bach* arbeitete dann in Laboratoriumsversuchen das *Fowlersche* Verfahren noch weiter aus, indem er statt eines Tropfkörpers einen Füllkörper verwandte, der durch Preßluft kontinuierlich belüftet wurde. *Ott* beurteilte das *Fowlersche* Verfahren so, daß sich allem Anschein nach bei den *Stoppenberger* Versuchen brauchbare Resultate erzielen ließen, daß jedoch die Rentabilität noch nicht klargestellt sei.

### Chlorung des Schwimmballenwassers.

Ein Gebiet muß hier noch kurz besprochen werden, das zwar nicht unmittelbar mit der Abwasserchlorung zusammenhängt, das aber doch für das vorliegende Thema einschlägig ist, zumal gerade hier die Chlorbehandlung ein äußerst dankbares Objekt findet, das ist die Chlorierung der Schwimmballenwässer. Sie lag eigentlich am Wege, als man die hierfür in Betracht kommenden grundlegenden Erfahrungen schon bei der Behandlung der Trink- und Abwässer gesammelt hatte. Als geeignetstes Chlorungsmittel dürfte auch hier das Chlorgas am Platze sein, da sich bei seiner Anwendung am leichtesten Trübungen des Badewassers vermeiden lassen und da die Zusetzung keine weitere Arbeitsleistung als das Drehen einiger Hähne erfordert. Wenn *Brun*e schreibt, daß sich in Halle die Chlorgasbeimischung bei einschlägiger Gelegenheit nicht bewährt habe, da entwichenes Chlorgas in den feuchten Räumen die Rohrleitungen angegriffen habe, so ist dazu zu sagen, daß einwandfreie Apparatur und gute Schulung und Verlässigkeit des Personals eigentlich Voraussetzung für die Inbetriebnahme einer Chlorgasregenerierungsanlage sind. Wenn diese Bedingungen erfüllt sind, kann Chlorgas in größeren Mengen eigentlich nicht entweichen. Zur Sicherheit empfiehlt es sich jedoch, in den Dosierungsraum, in dem die Stahlflaschen stehen, die das unter Druck befindliche Chlorgas enthalten, eine Ventilationseinrichtung einzubauen. Dann kann ausgetretenes Gas ohne weiteres unschädlich gemacht werden.

Bei der Aufbereitung der Badewässer sind für die Chlorbehandlung keine prinzipiell neuen Aufgaben gestellt, sondern es handelt sich dabei im wesentlichen nur um quantitative Unterschiede gegenüber der Abwasserbehandlung. Desinfektion, Verhinderung der Fäulnis, Entgeruchung muß auch hier ähnlich wie beim Abwasser bewirkt werden nur in wesentlich geringerem Ausmaß, also mit dementsprechend geringeren Chlordosen zugleich aber so, daß das Aussehen und der Geruch des Badewassers nicht leidet. Denn das Wasser soll ja fortlaufend benutzt werden. Die bei der Chlorierung nebenhergehenden Prozesse der Mineralisierung organischen Materials, der Produktion von Sink- und Schwimmstoffen sind nur von Vorteil, da diese Stoffe dann entweder unschädlich gemacht sind oder durch Filtration teilweise entfernt werden können. Es kann so durch Chlorbehandlung sehr wohl Regeneration des Badewassers erreicht werden.

Man will jedoch auch Belästigung der Badenden durch Chlorgeruch vermeiden. Deshalb ist es empfehlenswert, die Chlordosen im allgemeinen möglichst niedrig zu halten, aber trotzdem so ausreichend, daß sie den obengenannten Zweck erfüllen. Man wird also zur Umgehung des sonst notwendigen Zusatzes höherer Chlordosen, das sei vorausgeschickt, bestrebt sein müssen, vermeidbare Verschmutzung des Schwimmhallenwassers hintanzuhalten, indem man vorausgehende Benutzung von Brausebädern von seiten der Besucher veranlaßt.

Was nun zunächst die Desinfektion von Badewässern anlangt, so müssen selbstverständlich die vegetativen Formen der Krankheitserreger, also besonders von Typhus, Paratyphus, Ruhr und vor allem der sogenannten Badeconjunctivitis unschädlich gemacht sein. Die Keimzahlen in Schwimmhallenwasser, das auch nur einen Tag benutzt ist, können je nach der Besucherzahl am Abend ja bis in die Hunderttausende im Kubikzentimeter betragen. Natürlich sind hier viele harmlose Keime dabei. Als bequemer Maßstab für ausreichende Entseuchung läßt sich auch hier der Nachweis von Colibacillen benutzen, der mit Hilfe der Indolmethode in handlicher Form zu führen ist (Gersbach, Weichardt und Ulsamer). Am geeignetsten zur Unterdrückung der Keime hat sich auch hier ein geringer, aber ständiger Überschuß an freiem Chlor im Badewasser erwiesen. Dem Badewasser wird hierdurch sozusagen die Eigenschaft einer dünnen Desinfektionsflüssigkeit gegeben. Die Keimzahlen gehen bis auf ein- oder zweistellige Ziffern zurück oder das Badewasser wird so gut wie ganz keimfrei, wie Seligmann an Berliner bzw. Nachtigall an Hamburger Bädern nachgewiesen haben, selbst wenn Tausende von Personen das Schwimmbad besucht haben und die Beckenfüllung lange Zeit in Gebrauch gelassen wurde. Insbesondere hören bei dieser Methode der Chlorierung die Übertragungen der ansteckenden Bindehautentzündungen auf, die vordem zahlreiche Badegäste befallen haben (Paderstein, Best, Morax, Bakker), selbst dann, wenn das Badewasser täglich erneuert und das Becken wöchentlich mit Antiforminlösung gründlich ausgewaschen worden ist (Huntemüller und Paderstein).

Um diesen ständigen geringen Überschuß an Chlor, der sich mit der Benzidinprobe nach Olszewski einfach nachweisen läßt, dauernd im Badewasser zu erhalten, ist es notwendig, je nach der Besucherzahl mit entsprechenden Chlordosen dauernd zu chloren oder aber intermittierend in entsprechenden Zeitabständen etwas größere Chlordosen ins Wasser zu geben, so daß der Chlorüberschuß zum Verbrauch für die organischen Substanzen und zur Abtötung für die

Keime zur Verfügung steht. Die Chlorierungsanlage erst nach Abschluß der Besuchszeit in den Abendstunden in Betrieb zu setzen und lediglich während einiger Nachtstunden in Betrieb zu halten, hat sich nicht bewährt. Die Keimzahlen können im Lauf des Tages wieder zu beträchtlicher Höhe ansteigen, wie Weichardt und Ulsamer bei Untersuchungen am Nürnberger Volksbad nachgewiesen haben. Wollte man diesen Anstieg vermeiden, so müßte man bei der Chlorzusatzung nach Schluß der Badezeit die Zugabe eigentlich so erhöhen, daß sie für den ganzen folgenden Tag ausreicht. Hierbei können aber Verfärbungen des Badewassers durch zu heftige und zu rasch erfolgte Oxydation der anorganischen und organischen Bestandteile im Wasser eintreten; auch kann Geruchsbelästigung durch das Chlor bei den Badegästen in den Vormittagsstunden erfolgen. Bei sachgemäßer und je nach der Frequenz über die ganze Badezeit verteilter Chlorzuführung braucht man wegen der Höhe der Chlorbemessung nicht übertriebene Furcht walten zu lassen. Selbst im Trinkwasser, das mit Dosen von häufig 1 : 1 000 000 und darüber behandelt wird, schadet Chlorzusatz der menschlichen Gesundheit nicht. Badewasser enthält aber ganz andere Mengen von chlorbindenden Substanzen, wie kolloid gelöste Eiweißstoffe, Hautschuppen, Harn, Schmutzstoffe und dergleichen. Es ist dementsprechend von Schädigungen der Badenden durch das gechlorte Badewasser im Schrifttum bisher nichts bekannt geworden.

Im allgemeinen haben sich je nach der Beschaffenheit des verwendeten Wassers und der Besucherzahl Zusätze von etwa 0,3 bis etwa 1,5 : 1 000 000 gut bewährt. Dabei kann natürlich das Verfahren immer noch so gestaltet werden, daß die hauptsächlichste Chlorung nachts vorgenommen wird und tagsüber während des Badebetriebes nur so viel Chlor gegeben wird, daß sich eben noch freies Chlor mit der Benzidinprobe nachweisen läßt.

Zweckmäßig verbindet man jede Schwimmhallenchlorierungsanlage noch mit einer Filtriereinrichtung, die nach Bedarf von Zeit zu Zeit durch Rückspülung gereinigt werden kann. Bei dauernder Umwälzung des Wassers können die gröberen Schmutzteile fortwährend weggefangen werden. Solche fortlaufende Filterreinigung war vielfach schon im Gebrauch, bevor die Badewasserchlorung aufkam. Nach Ilzhöfer wurde am Münchner Volksbad damit bei Verwendung von Kies und Sand außer einer gewissen Reinigung Keimverminderung um 68,7—78,8% erzielt, nach Kister an der Hamburger Badeanstalt Lübeckertor, wo feineres Filtermaterial im Gebrauch stand, sogar eine solche um 94,4—100%. Zusatzchlorung verbessert und verbürgt die Filterresultate noch in hohem Maße. Durch die Chlorung werden auch die kolloidalen Schmutzstoffe teils aufgelöst, teils ausgefällt und bleiben im letzteren Falle auf dem Filter liegen oder sie sinken zu Boden oder schwimmen auf der Oberfläche, wenn das Wasser nachts über in Ruhe bleibt. Die schleimige Bodenschicht, die sich am Morgen gebildet hat, kann mit besonderen Vorrichtungen weggeräumt werden. Die auf der Wasseroberfläche schwimmende dünne Schmutzdecke wird abgespritzt. Z. T. werden die organischen Substanzen auch mineralisiert, werden als Salze aufgelöst und schaden dann nicht weiter, sie vermehren lediglich im Laufe der Zeit den Salzgehalt etwas.

Neben der Desinfektion geht bei der Chlorung natürlich die Fäulnisbehinderung einher. Während das Wasser in solchen Schwimmhallen, in denen keine Chlorung



stattfindet, nach starkem Besuch gewöhnlich schon am Abend des ersten Tages unansehnlich wird und längstens am zweiten Tage sich trübt und zu riechen anfängt, behält ordnungsgemäß gechlortes Badewasser sein frisches Aussehen absolut bei und wirkt in jeder Beziehung einladend auf den Besucher.

Auch der sogenannte Badegeruch, der hauptsächlich vom sich entwickelnden Schwefelwasserstoff herrührt, macht sich bei Chlorierung des Wassers in keiner Weise bemerkbar. Es ist ja bekannt, daß sich Badehallen, in denen jede Zugluft besonders lästig empfunden wird, nur sehr schwer ventilieren lassen. Gerade zur Beseitigung dieser oft recht großen Schwierigkeiten kann Chlorung des Badewassers in recht geeigneter Weise beitragen, da die geringen in die Luft entweichenden Chlormengen den lästigen Schwefelwasserstoffgeruch sofort beseitigen. Man ist machmal geradezu erstaunt, welch frischer angenehmer Geruch in solchen Hallen herrscht, in denen ordnungsgemäß gechlort wird.

Noch einen weiteren Vorteil bietet die Chlorung. Die früheren zeitraubenden Reinigungen (Novotny) der Beckenwände und des Beckenbodens, die zur Wegschaffung der besonders in den Ritzen zwischen den Belegfliesen sich bildenden Pilzrasen wöchentlich ein- bis zweimal notwendig waren, können jetzt unterbleiben. Bildet sich trotzdem gelegentlich noch solcher Pilzbelag, so läßt sich dieser durch eine einmalige ausgiebige Chlorzuführung in das Wasser vernichten.

Vom rein theoretischen Standpunkt aus könnte das Schwimmhallenwasser bei sachgemäßer Chloraufbereitung eigentlich ad infinitum benutzt werden, selbst wenn viele Tausende von Personen schon darin gebadet haben. In der Praxis stellt sich die Sache jedoch so dar, daß durch die Badenden ziemlich viel Wasser täglich verspritzt wird, das erneuert werden muß. Beträgt diese tägliche Ergänzungsmenge nur 3—5%, so erneuert sich die Beckenfüllung in etwa 20 bis 30 Tagen. Solche sozusagen von selbst vor sich gehende Erneuerung findet sich wohl in den meisten Fällen der Praxis.

In wirtschaftlicher Hinsicht kann die Chlorung zu ganz bedeutenden Ersparnissen und damit zur Verbilligung der Schwimmbäder führen (Ornstein), da ja außer den Kosten für das Chlor, das an und für sich als Abfallprodukt nicht teuer ist, und den Tilgungsbeträgen der Anlage nur noch die Kosten für die bei der Umwälzung des Wassers verbrauchte elektrische Kraft als ins Gewicht fallende Ausgabe aufzubringen sind. Die früher die Hauptsache darstellenden Kosten für die vielfachen Beckenfüllungen und für die Erwärmung der Wassermassen fallen weg.

Schilling prägte das Motto: „Ohne Badewasseraufbereitungsanlage kein Schwimmbad.“

Die Chlorung der Abwässer und der Schwimmhallenbadewässer hat sich bereits vielfach bewährt. Chlorung der Abwässer wird bei der Billigkeit und Einfachheit der Methode überall da mit Nutzen verwandt werden können, wo es sich im wesentlichen darum handelt, die Fäulnis derselben hinauszuschieben. In vielen Fällen wird Chlorung deshalb in einfachster und billigster Weise die durch das Anwachsen der Städte und infolgedessen auch ihrer Abwässer entstandene Verschmutzung und Verkrautung kleinerer Wasserläufe hintanhalten können. Weiter wird die Chlorung der Abwässer wie bisher schon unschätzbare Dienste da leisten, wo es sich um zeitenweisen Schutz der Bevölkerung

handelt, z. B. bei Überschwemmung oder zur Zeit besonders niedrigen Wasserstandes, wenn das Wasser des Vorfluters zur Verdünnung nicht mehr ausreicht. In billigster und bequemster Form wird weiter die Geruchsbelästigung und die Fliegenplage bei der Abwasserbeseitigung bekämpft werden können. Auch in Verbindung mit biologischen Anlagen werden sich gerade in letztgenannter Hinsicht Erfolge erzielen lassen. Die Abwasserchlorung wird gerade deshalb bei uns in Deutschland eine Rolle spielen, weil in der heutigen Zeit vielfach das Geld für die zwar besseren, aber teuren biologischen Systeme nur recht schwer aufzubringen sein wird.

Im Schwimmhallenbadebetrieb wird die Chlorung durch die Ermöglichung der Aufbereitung des Schwimmbeckenwassers weitgehende Kostenersparnis und damit Verbilligung zur Folge haben können.

### Ausblick und Zusammenfassung.

Die Chlorung kann zur Desinfektion, Fäulnisbeseitigung und -verhinderung und zur Entgeruchung der Abwässer als billigstes Verfahren mit ausgezeichnetem Erfolg verwandt werden.

Endgültige Beseitigung der Abwässer kann man mit Chlorung jedoch nicht erzielen, da sie den zum restlosen Zerfall der Schmutzstoffe nötigen, sog. „biochemischen“ Sauerstoffbedarf nicht zu decken vermag. Sie bezweckt in der Hauptsache eine Verzögerung des endgültigen Zerfalls, ist also da am Platz, wo die Schmutzwässer in einigen Tagen einen hinreichend großen Fluß erreichen können, in dem durchgreifende Zersetzung möglich ist.

Aus demselben Grunde kann Chlorung kein vollwertiger Ersatz biologischer Oxydationskörper sein.

Für durchschnittliche städtische Abwässer beträgt der zur Desinfektion und Beseitigung der Fäulnisfähigkeit notwendige Chlorzusatz etwa 20—30 Teile auf 1 000 000, die zur Entgeruchung erforderliche Menge etwa 4—8 Teile auf 1 000 000. Abwässer mit besonderem Gehalt an oxydationsfähigen Stoffen, wie Oxydulsalzen, leicht hydrolisierbaren und zersetzlichen Sulfiden, Schwefelwasserstoff, Eiweißstoffen u. dgl. erfordern höhere Zusätze.

Abwässer, die Produkte der trockenen Teerdestillation, insbesondere Phenolkörper enthalten, also solche aus Kokereien, Gasanstalten usf., sollen nach Möglichkeit nicht chloriert werden.

Als beste und billigste Methode hat sich auch für Abwässer die Chlorgasanwendung bewährt. Kritiklose schematische Anwendung der Abwasserchlorung für jeden Fall wären dagegen durchaus zu widerraten (Beninde).

In vorzüglicher Weise eignet sich Chlorung zur Aufbereitung von Hallenschwimmbadwasser. Das regenerierte Wasser kann als vollwertiger Ersatz für die kostspieligen Beckenneufüllungen gelten. Als Zusatz kommen je nach der Frequenz Dosen von etwa 0,5—1,5 auf 1 000 000 in Betracht.

### Literatur.

- Abel, R.: Neuere Verfahren der Abwässerreinigung. Sonderabdr. a. d. offiz. Ber. d. 29. Hauptvers. d. preuß. Medizinalbeamtenvereins zu Berlin am 25. IV. 1913.  
 Adam, Noël: Sterilisation et filtration des eaux potables par le „ferrochlor“. Rev. d'hyg. Bd. 44, S. 1169. 1922.

- Anderson, J. A.: Purification of drinking water in the field. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 40, S. 401. 1923.
- Antonowsky, A. J.: Zur Frage der Desinfektion von Trinkwasser mittels minimaler Chlorkalkmengen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 72, S. 421. 1912.
- Arloing, F., Sempé et Chavanne: Propriétés antimicrobiennes de diverses eaux fluviales ou marines. Pouvoir bactériophage. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 93, S. 184. 1925.
- Arnold, C.: Repetitorium der Chemie. 14. Aufl. 1913. S. 122, 132, 201.
- Augenentzündungen in Berliner Schwimmbädern. Gesundheits-Ing. 1925, S. 363.
- Babbit, H. E., Philip Burgess, C. M. Daily, W. Donaldson, J. W. Ellms, J. B. Hawley, W. F. Langelier, Dabney H. Maury, Leonard Metcalf and F. H. Waring: Sand-bed studies at Montebello water filters. II. Discussion of J. R. Baylis' article in Engineering news-record, March 27, 1924 and a reply to the discussion by Mr. Baylis. Engineer. news-record Bd. 92, S. 563. 1924.
- Bach, H.: Chlorgas in der Abwasserreinigungstechnik. Techn. Gemeindebl. 1925, S. 162, 166.
- Der biochemische Sauerstoffbedarf von Wasser und Abwasser und seine Bestimmung. Gesundheits-Ing. 1924, S. 395.
- Desinfektion des Abwassers mit Chlor. Wasser u. Gas 1923, Sp. 1121, 1128.
- Die Bestimmung der Kolloide im Abwasser. 1920, S. 600.
- Die Sterilisation des Wassers nach dem Chlorgasverfahren. Journ. f. Gasbel. u. Wasservers. 1916, S. 118.
- Die zukünftigen Aufgaben der Abwasserbeseitigung in Deutschland. Wasser u. Gas 1921, Sp. 742.
- Fortschritte im Wasserversorgungs- und Abwasserbeseitigungswesen. Chem.-Ztg. 1925, S. 4, 47, 110, 174, 197, 241.
- Kann Abwasserklärslamm aerob abgebaut werden? Gesundheits-Ing. 1924, S. 407.
- Schwefel im Abwasser. Gesundheits-Ing. 1923, S. 374.
- Zur Frage der Abwasserbehandlung mit Chlorgas. Wasser u. Gas 1921, Sp. 1437.
- Bach, H. und F. Fries: Das Abwasserbeseitigungswesen nach dem Weltkrieg. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. u. ihre Grenzgeb. Bd. 5, S. 10 u. 69. 1924.
- Baker, J. C.: Chlorine in sewage and waste disposal. Industr. a. engineer. chem. Bd. 17, S. 1059. 1925.
- Use of chlorine in the treatment of sewage. Surveyor Bd. 69, S. 241. 1926.
- Baker, W. P.: Application of swimming pool sanitation to the public bathing beach. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 80, S. 907. 1923.
- Bakker, C.: Schwimmbadconjunctivitis. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 65, S. 415. 1925.
- Bailey, T. Lewis: Effluents from ammonia plants and their disposal. Surveyor Bd. 68, S. 80. 1925.
- Ballner, Fr.: Weitere Beiträge zur Gewinnung von keimfreiem Trinkwasser durch Zusatz von Chlor und Brom. Arch. f. Hyg. 1904, S. 140.
- Barthel, O.: Untersuchungen über die bakterientötende Wirkung von Phenol und p-Chlorphenol. Inaug.-Diss. Leipzig 1922.
- Bassenge, R.: Zur Herstellung keimfreien Trinkwassers durch Chlorkalk. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 20, S. 227. 1895.
- Bayliss, J. R.: Sand-bed studies at Montebello water filters, Baltimore. I. Observation of individual sand grains with camera lucida discloses gelatinous coating the thickness of which affects efficiencies. Jet action from perforated pipes near surface controls films. Engineer. news-record Bd. 92, S. 516. 1924.
- Beckurts, H.: Die Methoden der Maßanalyse. 8. Aufl. S. 767, 832.
- Beninde, M.: Die Förderung der praktischen Hygiene des Brunnenbaues. Volkswohlfahrt 1923, S. 48.
- Die voraussichtliche Entwicklung der Wasserversorgung in Deutschland in den nächsten Jahren und die hygienische Einstellung hierzu. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 103, S. 399. 1924.
- Zusammenhänge zwischen Wasserversorgung und Abwasserbeseitigung. Gas- u. Wasserfach 1924, S. 497.

- Bericht über Versuche der Desinfektion von Wasser und Abwasser sowie der Geruchsbeseitigung von Abwasser durch Hypochloritlaugen, hergestellt durch den Elektrolyser der Firma Artur Stahl in Aue in Sachsen. Kgl. Landesanst. f. Wasserhyg. 30. X. 1916. Ref. Gesundheits-Ing. 1917, S. 481.
- Best, F.: Über Schwimmbadconjunctivitis. Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 621.
- Bieling, R.: Untersuchung über die intramolekulare Atmung von Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 100, S. 270. 1923.
- Braun: Abwasserdesinfektion. Gesundheits-Ing. 1917, S. 213.
- van Breemen, M. L. und C. P. Mom: Die Sterilisation von Trinkwasser durch Chlor. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 63, S. 951. 1923.
- Bredtschneider, A.: Die Zersetzung der toten organischen Masse. Gesundheits-Ing. 1924, S. 233.
- Brune, H.: Über Erfahrungen mit der im Halleschen Stadtbade eingebauten Wasserreinigungsanlage. Gesundheits-Ing. 1926, S. 491.
- Bruns, H.: Die Desinfektion des Trinkwassers in Wasserleitungen mit Chlor. Gas- u. Wasserfach 1922, S. 714, 764, 767.
- Über die Desinfektion des Trinkwassers. Gas- u. Wasserfach 1923, S. 224.
- Bruns und Springfeld: Zit. bei Bach: Wasser u. Gas 1923, Sp. 1111.
- Bruère, S.: Les procédés physico-chimiques d'épuration des eaux. Ann. d'hyg. publ., industr. et soc. Bd. 1, S. 348. 1923.
- Brush, W. W.: Synura and other organisms in Catskill water supply. Experience with various taste and odor producing organisms reviewed-recent trouble with synura controlled by use of copper sulphate in aqueduct and reservoir and by excess chlorination. Engineer. news-record Bd. 88, S. 266. 1922.
- Bürger, B.: Über Filterung, Chlorung und Wiederverwendung des Wassers von Hallenschwimmbädern. Veröff. d. dtsh. Ges. f. Volksbäder Bd. 7. 1922.
- Über Filterung, Chlorung und Wiederverwendung des Wassers von Hallenschwimmbädern nebst Bericht über Untersuchungen im Hallenschwimmbad zu Neukölln. Veröff. d. dtsh. Ges. f. Volksbäder. Berlin: Selbstverl. 1925.
- Clark, H. W.: A new method of purifying water. Engineer. news-record Bd. 89, S. 514. 1922.
- Disposal and Purification of Factory Wastes or Manufacturing Sewage. Boston 1910.
- Clark, H. W. and St. M. de Gage: Desinfection as an adjunct to water purification. Engineer. rec. 1909, S. 333.
- Desinfection of sewage. 43. Annual report. State board of health of Massachusetts. Boston 1912.
- Experiments upon the disinfection of sewage and the effluents from sewage filters. 43. Jahresber. d. Massachusetts State board of health. Boston 1912.
- Studies of special methods of water purification. Engineer. rec. 1911, S. 758.
- Dalton, Ch. F.: Offensiv tastes in public water supplies. Report of the committee on sanitary engineering. Americ. journ. of public health Bd. 14, S. 845. 1924.
- Darnall, C. R.: The purification of water by anhydrous chlorine. Journ. of the Americ. public health assoc. 1911, S. 783.
- Daur, E. und F. Röhrer: Die Pforzheimer Typhusepidemie vom Jahre 1919, ihre Entstehung und die zur Vermeidung einer Wiederholung getroffenen Maßnahmen. Gas- u. Wasserfach 1921, S. 277.
- Desinfektion des Wassers in der mechanischen Filtrationsanlage in Montreal mit elektrolytischen Chlorzellen. Ref. Gesundheits-Ing. 1917, S. 431.
- Diébert, F.: Sur la javellisation des eaux. Rev. d'hyg. Bd. 46, S. 245. 1924.
- Ditthorn, F.: Beitrag zur Trinkwassersterilisierung mit Chlor. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, S. 1127.
- Dunbar: Leitfaden für die Abwasserreinigungsfrage. 1912. S. 191, 353, 551.
- Dunbar und O. Korn: Zur Desinfektion von Abwässern mit gleichzeitiger Reinigung derselben. Gesundheits-Ing. 1904, S. 17.
- Duyk, M.: La stérilisation par l'hypochlorite en Amérique. Wasser u. Abwasser Bd. 2, S. 45. 1911.
- Eddy, Harrison P.: Disposal of industrial wastes in the United States. Surveyor Bd. 66, S. 51. 1924.

- Egger, F.: Erfahrungen bei der chemischen Überwachung einer mit Chlorgas arbeitenden Wasserentkeimungsanlage. Chem.-Ztg. 1925, S. 397.
- Ellms, J. W.: Foul tastes in Cleveland water again caused by phenol. Wind and ice carry by, product coke-oven waster to intake and chloro-phenolic compounds cause bad tastes in water. Engineer. news-record Bd. 92, S. 453. 1924.
- Operation and tuning up of the Cleveland filters. Engineer. news-record Bd. 88, S. 776. 1922.
- Elmanowitsch, N. und J. Zaleski: Über die Bedeutung der Chlorkapazitätsbestimmungen bei der Qualitätsbewertung von Wasser. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 78, S. 481. 1914.
- Engelking, E.: Die Schwimmbadconjunctivitis in ihren Beziehungen zum Trachom, zur Einschlußblennorrhöe und zur Gonorrhöe. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 74, S. 622. 1925.
- Engels: Weitere Studien über die Sterilisation von Trinkwasser auf chemischem Wege. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 32, S. 518. 1902.
- Fetel: Extrait d'une étude de la désinsectisation des casernements. Arch. de méd. et de pharm. milit. Bd. 76, S. 484. 1922.
- Fetscher, R.: Über Septamid-Heyden. Med. Klinik 1925, S. 1088.
- Über Chloramin-Heyden. Med. Klinik 1924, S. 1113.
- Ficker, M. und E. Kadisch: Über Calciumhypochlorit. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 102, S. 76. 1924.
- Firnhaber: Die Wasserversorgung der Universitätsstadt Jena. Wasser u. Gas 1923, S. 50.
- Fischer, B. und B. Proskauer: Über die Desinfektion mit Chlor und Brom. Mitt. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 2, S. 228. 1884.
- Fowler, G. J.: Biochemical factors in modern methods of water purification. Surveyor Bd. 64, S. 523. 1923.
- Frederick, R. C.: The chemical changes which occur in samples of excretally polluted water under certain specified conditions. Journ. of hyg. Bd. 21, S. 220. 1923.
- Frei, W. und H. Erismann: Beiträge zur Theorie der Bakterienfiltration. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 88, S. 306. 1922.
- Frieber, W.: Beitrag zur Frage der Indolbildung und der Indolreaktionen sowie zur Kenntnis des Verhaltens indolnegativer Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 87, S. 254. 1921.
- Froboese, V.: Über das Chlorbindungsvermögen von Wasser und Abwasser. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 52, S. 221. 1920.
- Fromme: Antiformin und andere Mittel zur Desinfektion von Stühlen. Desinfektion 1910, S. 1ff.
- Frommolt, G.: Über die Desinfektion mit Chloramin. Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, S. 1075.
- Fuller, G. W.: Development of water purification. Surveyor Bd. 65, S. 337. 1924.
- Gärtner, A.: Die Hygiene des Wassers. 1915. S. 585 u. 587.
- Über den gegenwärtigen Stand der neuen Methoden zur Sterilisierung von Trinkwasser. Journ. f. Gasbel. u. Wasservers. 1913, S. 781 u. 813.
- Gammage, A. L.: Prechlorisation-alum treatment of soft, colored waters. Engineer. news-record Bd. 89, S. 391. 1922.
- Gartzweiler, L.: Chlorgassterilisation und -desinfektion von Wasser und Abwasser. Gesundheits-Ing. 1921, S. 143.
- Praktische Erfahrungen mit dem Chlorgassterilisationsverfahren. Ref. Gesundheits-Ing. 1922, S. 27.
- Gascoigne, G. B.: Clevelands Westerly and Easterly sewage-works in use. Engineer. news-record Bd. 89, S. 528. 1922.
- Gaskell, A.: Water supplies with reference to those in the Gallipoli campaign. Journ. of state med. Bd. 31, S. 15. 1923.
- Gersbach, A.: Der Nachweis fäkaler Verunreinigung mittels der Indolprobe. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 88, S. 145. 1922.
- Der Nachweis des Bact. Coli im Trinkwasser. Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von W. Olszewski und H. Köhler in Nr. 1—3 des 58. Bandes dieser Zeitschr. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Ref. Bd. 58, S. 412. 1923.

- Gersbach, A.: Über die Prüfung der Chlorierungsanlage des Frankfurter Hallenschwimm-  
bades. Gesundheits-Ing. 1924, S. 57.
- Glaser, E.: Über die Desinfektion von Fäkalien und städtischen Sielwässern, die Behandlung  
der letzteren mit Nitraten nebst Untersuchungen über die Zusammensetzung und Verände-  
rungen des Kanalinhalts der Wiener Hauptsammler. Arch. f. Hyg. Bd. 77, S. 1165. 1913.
- v. Gonzenbach, W.: Moderne hygienische Gesichtspunkte für Trinkwasserversorgungen  
großer Gemeinden. Schweiz. Zeitschr. f. Gesundheitspfl. 1924, S. 88.
- Gourley, H. J. F.: The catscill mountains water scheme. Surveyor Bd. 65, S. 89. 1924.
- Grimm: Antiformin zur Desinfektion von Abwässern. Mitt. a. d. Kais. Prüfungsanst. f.  
Wasservers. usf. Bd. 13, S. 91. 1910.
- Über die Desinfektion von Trinkwasser mit Chlorkalk. Mitt. a. d. Prüfungsanst. f. Wasser-  
vers. usf. 1912, H. 16, S. 297.
- Grixoni, G.: L'épuration des eaux potables destinées aux armées mobilisées au cours de  
la campagne 1915—1918. Arch. méd. belges 1922, S. 1073.
- Grünwald, M. und Fr. Bass: Über die Grundlagen der Verwendbarkeit des Chloramins  
als Antisepticum. Klin. Wochenschr. 1922, S. 2278.
- v. Gutfeld, F.: Über den Wert der Gärungsprobe bei 46° (Eijkmann) und der Indolreaktion  
zur Begutachtung von Wasserproben. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektions-  
krankh., Abt. I, Orig. Bd. 91, S. 346. 1924.]
- Hahn, M.: Zur Theorie und Praxis der chemischen Desinfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. In-  
fektionskrankh. Bd. 98, S. 569. 1922.
- Hailer, E.: Die Desinfektion. Weyls Handbuch d. Hyg. 2. Aufl. Bd. 8, 4. Abt., S. 977.
- Hairi, E.: Über den Einfluß der organischen Substanzen auf die Desinfektion des Trink-  
wassers mit Chlor. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 75, S. 45. 1913.
- Hansen, P.: Verunreinigung von Trinkwasser durch Phenol. Engineer. news-record 1925,  
S. 469.
- Harold, C. H. H.: Further investigation into the sterilization of water by chlorine and some  
of its compounds. Journ. of state med. Bd. 33, S. 428 u. 451. 1925.
- Chloramin treatment of water in the field. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 46,  
S. 115. 1926.
- Harold, C. H. H. and A. R. Ward: Report on experimental work carried out at the army  
school of hygiene to demonstrate that chlorine gas in association with ammonia gas is a  
more efficient sterilizer of water than chlorine gas used alone or chloros or bleaching  
powder. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 42, S. 414ff.; Bd. 43, S. 14ff. 1924.
- Haupt: Abwasserverhältnisse in Sachsen. Techn. Gemeindebl. 1925, S. 177.
- Hazen, A.: Public water supplies. Engineer. news-record Bd. 92, S. 695. 1924.
- Heilmann, A.: Die chemischen Reinigungsverfahren bei der Wasserversorgung der Truppe  
im Felde. Gesundheits-Ing. 1921, S. 213 u. 236.
- Heinz, R.: Arzneimittellehre. 1907. S. 59.
- Helbing: 25 Jahre Emscher-genossenschaft. Essen: Selbstverl. der Emscher-genossenschaft  
1925.
- Helbing und H. Bach: Das Abwasser der Kokereinebenproduktenanlagen im Emscher-  
gebiet. Wasser u. Gas 1925, S. 633.
- Hilgers, W. E. und L. Lauter: Untersuchungen über die Wirkung der langsamen Sand-  
filtration. Gesundheits-Ing. 1921, S. 381.
- Hilgers, W. E. und L. Tietz: Über den Einfluß der Temperatur auf die Entkeimung von  
Trinkwasser durch Chlorgas. Gesundheits-Ing. 1923, S. 329.
- Hooker, A. H.: Chlorine of lime in sanitation. S. 231. New York: John Wiley & Sons 1913.
- Houston, A. C.: London's water supply. Brit. med. journ. 1923, Nr. 3269, S. 331.
- London's water supply. Eighteenth annual report. Surveyor Bd. 66, S. 127. 1924.
- The purification of water supplies. Surveyor Bd. 66, S. 27. 1924.
- The purification of London's water supply. Surveyor Bd. 68, S. 43 u. 66. 1925.
- Progress in water purification. Surveyor Bd. 62, S. 407. 1922.
- How the Johnstown water compagny met the recent drought. Engineer. news-record Bd. 90,  
S. 451. 1923.
- Howard, N. J.: Progress in the purification of public water supplies. Surveyor Bd. 69,  
S. 55. 1926.

- Howard, N. J.: Water treatment. Modern practice in the removal of taste and odour. Surveyor Bd. 62, S. 275. 1922.
- Chlorination of water prior to filtration. Surveyor Bd. 62, S. 255. 1922.
- Hühnermann und Deiter: Über die Desinfektion des Trinkwassers mit Natriumhypochlorit. Dtsch. med. Wochenschr. 1901, S. 391.
- Huntemüller und R. Paderstein: Chlamydazoenbefunde bei Schwimmbadconjunctivitis. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 63. Ref. Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspflege Suppl. z. Bd. 46, S. 365. 1913.
- Hutchinson, C. M.: A comparison of E. C., Bleach and Chlorogen. Indian med. gaz. Bd. 57, S. 365. 1922.
- Jackson, D. D.: Chlorination of water at Cleveland, Ohio. Engineer. record 1912, S. 669.
- Jackson - Leavitt: Chlorinator controlled by travelling weight. Engineer. record 1914, S. 560.
- Jerdén, A.: Present status of waterworks practice in Sweden. Surveyor Bd. 66, S. 181. 1924.
- Ilzhöfer, H.: Über die fortlaufende Filtration der Schwimmbeckenwässer im Münchner Volksbad. Gesundheits-Ing. 1921, S. 25.
- Imbeaux, Ed.: Effet de la purification des eaux de boisson sur la diminution de la mortalité typhique dans les grandes villes des Etats-Unis. Rev. d'hyg. Bd. 48, S. 33. 1926.
- Imhoff, K.: Desinfektion von Trinkwasser mit Chlorkalk. Internat. Zeitschr. f. Wasservers. 1. VI. 1914. Ref. Gesundheits-Ing. 1915, S. 22.
- Die Entwässerung des Ruhrgebietes. Gesundheits-Ing. 1922, S. 281 u. 337.
- Fortschritte der Abwasserreinigung. Berlin: Carl Heymann 1925.
- Übersicht über neuere Fortschritte in der Abwasserreinigung — besonders mit belebtem Schlamm. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. u. ihre Grenzgebiete Bd. 10, S. 403. 1925.
- Water supply and sewage disposal in the Ruhr valley. Wells, infiltration galleries and filter basins near river supply good water notwithstanding sewage discharge into river. Engineer. news-record Bd. 94, S. 104. 1925.
- Imhoff, K. und Ch. Saville: Die Desinfektion von Trinkwasser mittels Chlorkalk in Nordamerika. Journ. f. Gasbel. u. Wasservers. 1910, S. 1119. Ref. Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege Suppl. z. Bd. 42 u. 43, S. 731. 1909/10.
- Johnson, G. A.: Hypochlorite treatment of public water supplies; its adaptability and limitations. Engineer. record 1910, S. 321.
- Methods of operation of the sterilisation plant of the Jersey City Water supply Company. Engineer. record 1909, S. 772.
- Shellfish conservation and Sewage-Disposal. Engineer. record Bd. 68, S. 294. 1913.
- Sterilisation of public water supplies. Journ. assoc. engineer. soc. 1911, S. 13.
- Jöster, W.: Über hygienische Verhältnisse der Talsperrenwasserversorgung der Stadt Altena i. W. und Sterilisation des Entnahmewassers mittels Chlorgas. Gas- u. Wasserfach 1922, S. 305.
- Jötten, K. W.: Selbstbereitung von einwandfreiem Trinkwasser im Felde. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 81, S. 208. 1916.
- Kammann, O.: Über Abwasserbeseitigung in Flüssen mit besonderer Berücksichtigung des Hamburger Elbgebietes. Techn. Gemeindebl. 1923, S. 109.
- Zur Beurteilung der Wirkung von Abwasserreinigungsanlagen mit besonderer Berücksichtigung der neuerdings von der 8. englischen „Königlichen Kommission“ aufgestellten Grenzwerte. Gesundheits-Ing. 1914, S. 283 u. 286.
- Kammann, O. und P. Keim: Schädigung einer Abwasserreinigungsanlage durch industrielle Abwässer. Gesundheits-Ing. 1920, S. 109.
- Über Abwasserreinigung in Gewässern, insbesondere im Versuchsteich auf der Kläranlage in Bergedorf bei Hamburg. Gesundheits-Ing. 1920, S. 229.
- Karlinski, J.: Kongreßbericht über die 66. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. Wien. klin. Wochenschr. 1894, S. 915.
- Kausch: Neuerungen auf dem Gebiete der Wasser- und Abwasserreinigung. Wasser u. Gas 1922, S. 1266.
- Keim, P.: Die Kläranlagen Hamburgs und seiner Nachbarstädte. Gesundheits-Ing. 1921, S. 306.

- Keim, P.: Erfahrungen mit Gasabwässern im biologischen Reinigungsbetrieb. Gesundheits-Ing. 1922, S. 293.
- Keiser, K.: Vergleichende Untersuchungen über die Oxydierbarkeit des Wassers nach dem Verfahren von Kubel-Tiemann und die Bestimmung des Chlorbindungsvermögens. Der Einfluß der Rohwasserchlorung auf die Filtertätigkeit. Gas- u. Wasserfach 1926, S. 41 u. 65.
- Kelting: Erfahrungen mit dem Betrieb von Schnellfiltern für die Vorfiltration von Oberflächenwasser. Gas- u. Wasserfach 1925, S. 73.
- Kienle, J. A.: Advance in chlorination and its effect on typhoid fever. Engineer. news-record 1919, S. 1194.
- Chlorine gas for water sterilisation at Wilmington. Engineer. record 1913, S. 417.
- King, H. H.: The stability of solid calcium hypochlorite. Indian journ. of med. research Bd. 13, S. 191. 1925.
- Kisker, H.: Die in der Stadt Lodz (Polen) während der Besetzung im Kriege durch die deutsche Verwaltung bezüglich Wasserversorgung und Abwärbeseitigung veranlaßten vorläufigen Maßnahmen (Ende 1915 bis 1918). Mitt. a. d. Landesanst. f. Wasserhyg. 1921, S. 148.
- Kisskalt, K.: Untersuchungen über Trinkwasserfiltration. 1. Zur Theorie der langsamen Sandfiltration. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 80, S. 57. 1915.
- Untersuchungen über Trinkwasserfiltration. 2. Störungen bei der Sandfiltration und ihre Erklärung durch die biologische Theorie. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 83, S. 508. 1917.
- Kister, J.: Über fortlaufende Reinigung der Bassinwässer in Badeanstalten. Gesundheits-Ing. 1914, S. 373.
- Klie, W.: Über das Vorkommen von *Viquierella coeca* in einem Hallenschwimmbad. Arch. f. Hydrobiol. Bd. 15, S. 122. 1924.
- Kluth, H.: Chemisch-physikalische Untersuchungen zur Frage der Behandlung von Trinkwasser mit Chlorkalk. Mitt. a. d. Kgl. Landesanstalt f. Wasserhyg. 1913, H. 17, S. 94.
- Koch, R.: Über die Desinfektion. Mitt. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 1, S. 234. 1881.
- Korn und O. Kammann: Der Hamburger Test auf Fäulnisfähigkeit. Gesundheits-Ing. 1907, S. 165.
- König, J.: Die Verunreinigung der Gewässer. 2. Aufl. Berlin 1899.
- König, J. und B. Hünne meier: Über den niedrigsten für das Leben der Fische notwendigen Sauerstoffgehalt des Wassers. Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel 1901, S. 385.
- Kranepuhl: Beiträge zur Frage der Abwässerdesinfektion mittels Chlorkalk. Mitt. a. d. Kgl. Prüfungsanst. f. Wasservers. usf. Bd. 9, S. 149. 1907.
- Kratschmer, F.: Handbuch d. Hyg. v. Weyl. T. I. 1893. Abschn. Das Wasser und die Mikroorganismen. S. 707.
- Krause: Reinigung der Schlachthofabwässer durch Hypochloritlauge. Dtsch. Schlacht- u. Viehhofztg. 1912, S. 466.
- Krönig, B. und Th. Paul: Die chemischen Grundlagen der Lehre von der Giftwirkung und Desinfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 25, S. 76. 1897.
- Kurpjuweit: Zur Frage der Desinfektion ungereinigter und gereinigter städtischer Abwässer mit Chlorkalk. Mitt. a. d. Kgl. Prüfungsanst. f. Wasservers. usf. 1907, H. 9, S. 162.
- Küppers, E. A.: Die Reinigung von Gebrauchs- und Abwässern durch Hypochloritlauge. Ref. Gesundheits-Ing. 1918, S. 433.
- Kupziz, J.: Über den niedrigsten für das Leben der Fische notwendigen Sauerstoffgehalt des Wassers und über die für dieselben giftigen Mengen im Wasser gelöster Kohlensäure. Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm. 1901, S. 631.
- Langer, H.: Beitr. zur Wasserdesinfektion mittels Chlorkalk. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 81, S. 296. 1916.
- Ein neues Verfahren der Chlorkalksterilisation kleiner Trinkwassermengen. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 1837.
- Leisen, Th. E.: Detroit 320-MGD filtration plant is world's largest. Engineer. news-record Bd. 90, S. 860. 1923.
- Letton, H. P.: Water-works problems in a town of 1000 people. Engineer. news-record Bd. 94, S. 652. 1925.



- Link, E.: Das Badewesen der Stadt Stuttgart. Gesundheits-Ing. 1921, S. 455.
- Link, E. und R. Schober: Die Badewasserreinigungsanlage für das Stuttgarter Schwimmbad. Gesundheits-Ing. 1923, S. 206.
- Lode, A.: Die Gewinnung von keimfreiem Trinkwasser durch Zusatz von Chlorkalk. Arch. f. Hyg. Bd. 24, S. 236. 1895.
- Weitere Studien über die Sterilisierung durch Zusatz von Chlorkalk. Hyg. Rundschau 1899, S. 859.
- Lumsden, L. L.: Typhoid fever in Rockville, Md., Report of an outbreak caused by an infected water supply from a deep well. Public health bull. Washington 1914, Nr. 65. Ref. Gesundheits-Ing. 1916, S. 77.
- Magee, J. C.: The post swimming pool. Milit. surgeon Bd. 52, S. 524. 1923.
- Massing, nach: Chlorung von Wasser. Bericht des niederländischen Reichsamts für Wasserversorgung. Gas- u. Wasserfach 1925, S. 118.
- May, P.: Die Kanalisation und Abwasserreinigung im Altertum, Mittelalter und Gegenwart auf der Gesolei in Düsseldorf. Gesundheits-Ing. 1926, S. 437.
- Messerschmidt, Th.: Über die Wirkungsweise von biologischen Abwasserreinigungskörpern. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 78, S. 475. 1914; Bd. 80, S. 455. 1915.
- Wie wirken chemische Desinfektionsmittel auf biologische Tropfkörper und wo befindet sich die Schädlichkeitsgrenze? Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 92, S. 33. 1921.
- Mieder, Fr.: Die Abwasserbehandlung der Stadt Leipzig. Techn. Gemeindebl. 1925, S. 190.
- Minkevič, J.: Water sterilizers boots zur Desinfektion des Wassers im Kriege. Vračebno delo 1925, S. 1774.
- Mitchell, G.: Comparison between British and American waterworks practice. Surveyor Bg. 64, S. 525. 1923.
- Morax, V.: Conjunctivite folliculaire de piscine. Ann. d'oculist. Bd. 159, S. 281. 1922.
- Monti: Über die Schwimm- und Schwebestoffe des Berliner Sielwassers. Arch. f. Hyg. Bd. 46, S. 121ff. 1903.
- Nachtigall, G.: Hamburgs Wasserversorgung einst und jetzt. Techn. Gemeindebl. 1925, S. 18 u. 39.
- Untersuchungen über die Wirkung von Chlorgas bei der fortlaufenden Reinigung des Schwimmbeckenwassers in zwei Hamburger Badeanstalten. Techn. Gemeindebl. 1923, S. 33.
- New water purification plant for Topcka, Kansas. Engineer. news-record Bd. 89, S. 153. 1922.
- Neisser, M.: Über Indol- und Phenolbildung durch Bakterien. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1384.
- Nicolai, F.: Zur Bestimmung der organischen Substanz im Meerwasser. Arch. f. Hyg. Bd. 86, S. 338. 1917.
- Nissen, F.: Über die desinfizierende Eigenschaft des Chlorkalks. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 8, S. 62. 1890.
- Novotny: Betriebserfahrungen mit regeneriertem Badewasser im Frankfurter Hallenschwimmbad. Gesundheits-Ing. 1924, S. 405.
- Ohlmüller, W.: Über die Einwirkung des Ozons auf Bakterien. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 8, S. 229. 1893.
- Ohlmüller, W. und O. Spitta: Untersuchung und Beurteilung des Wassers und Abwassers. Berlin 1921. S. 57.
- Olson, W. M.: Determining chlorine dosage graphically. Engineer. news-record Bd. 93, S. 801. 1924.
- Olszewski, W.: Entsäuerung, Entmanganung und Entkeimung von Trinkwasser, sowie Entkeimung von Schwimmhallenwasser. Gesundheits-Ing. 1923, S. 168.
- Feststellung von freiem Chlor und des Chlorbindungsvermögens im Trinkwasser. Chem.-Ztg. 1923, S. 649.
- Olszewski, W. u. H. Köhler: Der Nachweis des Bact. coli im Trinkwasser. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Orig. Bd. 56, S. 302. 1922; Bd. 58, S. 1ff., Bd. 59, S. 312, Bd. 60, S. 329. 1923; Bd. 61, S. 6. 1924.
- Der Nachweis des Bact. coli im Trinkwasser. Gesundheits-Ing. 1923, S. 136.

- Ornstein, G.: Chlorgasanwendung zur Entkeimung von Wasser und Abwasser. Techn. Gemeindebl. 1920, S. 163.
- Erwiderung auf Vorstehendes. Gesundheits-Ing. 1922, S. 29.
- Neun Jahre praktische Erfahrungen mit dem Chlorgasverfahren zur Sterilisation von Trink- und Badewasser und zur Entgeruchung, Entkeimung und Fäulnisverhinderung von Abwasser. Gesundheits-Ing. 1921, S. 417.
- Über Badewasserchlorierungs- und Rückreinigungsanlagen. Vortrag. Verein dtsh. Heizungsing. 1923, Nr. 1, S. 516. Ref. Gesundheits-Ing. 1923, S. 114.
- Ott, E.: Die Abwasserfrage in den Gaswerken. Vortrag in der 50. Jahresvers. d. Schweiz. Vereins von Gas- u. Wasserfachmännern. Gas- u. Wasserfach 1924, S. 140.
- Paderstein, R.: Was ist Schwimmbadconjunctivitis? Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 74, S. 634. 1925.
- Pecker, H.: Über die Reinigung des Trinkwassers durch Chlor. Chem. Zentralbl. Bd. 2, S. 684. 1922.
- Pfeiffer, O.: Beseitigung gelöster organischer Stoffe aus Oberflächentrinkwasser. Gas- u. Wasserfach 1924, S. 471.
- Phelps, E. B.: Desinfection of sewage and sewage effluents. Journ. assoc. engineer. soc. 1911, S. 24.
- The chemical desinfection of sewage. Americ. journ. of public health Bd. 2, S. 72. 1912.
- The chemical desinfection of water. Public health reports Washington Okt. 1914, S. 2709.
- The desinfection of water and sewage. Engineer. record 1910, S. 646.
- Phenol contamination of public water supplies. Engineer. news-record Bd. 90, S. 928. 1923.
- Pinto, J. L.: A short note on the improvement of the Poona water-supply by simple storage. Indian med. gaz. Bd. 58, S. 259. 1923.
- Purdy, W. C.: Algae in public water supplies. Engineer. news-record Bd. 94, S. 103. 1925.
- Quaink, G.: Einrichtung zur elektrolytischen Zerlegung von Chloralkalien. Chem.-Ztg. 1922, S. 489.
- Race, J.: Treatment of water with chlorine. Journ. of soc. chem. industry 1912, S. 611.
- Raju, V. G.: Certain limitations of the bacillus coli method in water examinations. Journ. of hyg. Bd. 21, S. 130. 1922.
- Observations on the working of slow sand filters. Indian journ. of med. research Bd. 13, S. 33. 1925.
- Randier, P.: La chloropicrine, ses propriétés physiques et chimiques, sa toxicité vis-a-vis des êtres vivants, ses applications. Chloropicrination du navire atelier russe „Kronstadt“. Arch. de méd. et de pharm. nav. Bd. 112, S. 56. 1922.
- Rasser, E. O.: Hypochloritlauge und „Antiformin“. Chem.-Ztg. 1923, S. 37.
- Reich, A.: Das Gas- und Wasserfach in der Schweiz in den letzten 50 Jahren. Wasser u. Gas 1924, S. 761.
- Reichle: Technisches über die Chlorkalkbehandlung von Trinkwasser zentraler Wasserversorgungsanlagen zwecks Desinfektion. Mitt. a. d. Kgl. Landesanst. f. Wasserhyg. H. 17, S. 117. 1913.
- Reichle und Weldert: Bericht über die versuchsweise Verwendung von Chlorgas in der Kläranlage von Köpenick. Gesundheits-Ing. 1924, S. 237.
- Die Reinigung des Wassers in Schwimmbädern. The surveyor and municipal and county Engineer, London, Bd. 18, Nr. 1099, S. 283. Febr. 1913.
- Rhein, M.: Ein neues Verfahren zur chemischen Trinkwassersterilisation im Felde. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 78, S. 562. 1914.
- Rich, E. D.: Disinfecting the city water mains of Otsego, Michigan. Engineer. news-record Bd. 91, S. 431. 1923.
- Riechelmann: Über die Chlorierungsanlage des König-Albert-Bades in Plauen. Chem.-Ztg. 1922, S. 1004.
- Rideal, S.: Chlorine or hypochlorites? Surveyor 1912, S. 438.
- Chlorine sterilisation of polluted waters. Contract journ. 1909, Nr. 1577.
- Sewage and the bacterial purification of sewage. 3. Aufl. London 1906.
- The influence of ammonia and organic nitrogenous compounds on chlorine desinfection. Journ. of the roy. san. inst. Bd. 31, S. 33. 1910.

- Rideal, S. and E. Rideal: Chemical disinfection and sterilisation. London 1921.
- Roberts jr., H. N.: Small water purification plant for Jacksonville, Texas. Engineer. news-record Bd. 92, S. 859. 1924.
- Rösigen, W.: Über Trinkwasserversorgung durch Talsperren vom Standpunkte der öffentlichen Gesundheitspflege unter besonderer Berücksichtigung der Dreilägerbachtalsperre (Aachen). Wasser u. Gas 1925, S. 237.
- Ross, G. A. Park.: Fly-proof latrinas for coloured persons. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 28, S. 231. 1925.
- Rubner, M.: Das städtische Sielwasser und seine Beziehung zur Flußverunreinigung. Arch. f. Hyg. Bd. 46, S. 1ff. 1903.
- Die Wanderungen des Schwefels der Bakterien. Arch. f. Hyg. Bd. 16, S. 78ff. 1893.
- Über den Modus der Schwefelwasserstoffbildung bei Bakterien. Arch. f. Hyg. Bd. 16, S. 53ff. 1893.
- Rushton, W.: Effects of sewage and various trades wastes on stream life. Surveyor Bd. 65, S. 179. 1924.
- Ruys, J. D.: Ein betriebssicheres Verfahren zur Behandlung von Wasser für Trinkzwecke mit Hypochloriten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1915, S. 511.
- Salus, G. und G. Hirn: Zur Wasserbegutachtung und zur Colibiologie. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 90, S. 286. 1923.
- Samtleben: Die bisherigen Erfahrungen über die Filterung und Chlorung des Wassers der Schwimmbecken im Stadtbad Neukölln. Das Bad, Zeitschr. f. Badewesen 1923, H. 1.
- Sanitation of water supplies main topic of conference. Engineer. news-record Bd. 90, S. 928. 1923.
- Saville, C. M.: Slow sand filtration plant for Hartford, Conn. Engineer. news-record Bd. 89, S. 380. 1922.
- Schilling, F. H.: Die Badewasseraufbereitungsanlage der beiden Schwimmbassins im König-Albert-Bad der Stadt Plauen. Gas- u. Wasserfach 1924, S. 786.
- Schöne, E.: Über die quantitative Bestimmung des Wasserstoffsperoxyds. Zeitschr. f. analyt. Chemie 1879, S. 133.
- Schumacher: Die Desinfektion von Krankenhausgruben mit besonderer Berücksichtigung des Chlorkalks und ihre Kontrolle. Gesundheits-Ing. 1905, S. 361.
- Schüder, P.: Über das Hühnermannsche Verfahren der Wasserdesinfektion nebst Bemerkungen über die bei der Prüfung derartiger Desinfektionsmittel anzuwendenden Untersuchungsmethoden. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 39, S. 379. 1902.
- Schütz, F.: Die Reinigung von Flußwasser mit Ozon. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 79, S. 359. 1915.
- Schwarz: Über die Desinfektion von Abwässern unter Berücksichtigung der nachherigen biologischen Reinigung. Gesundheits-Ing. 1906, H. 51, S. 773.
- Schwarzbach, R.: Chlorgassterilisation von Trinkwasser und seine besondere Bewährung bei Hochwasser. Gas- u. Wasserfach 1926, S. 272.
- Seligmann, E.: Zur Hygiene der Hallenschwimmbäder. Unter besonderer Berücksichtigung der Schwimmbadconjunctivitis. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 98, S. 45. 1922.
- Seligmann, E. und F. Dithorn: Über die Brauchbarkeit des Chloramins zu Desinfektionszwecken. Klin. Wochenschr. 1923, S. 2283.
- Selter, H.: Verwendung von Chlorkalk zur Entkeimung von Trinkwasser im Großbetrieb. Zentralbl. f. allg. Gesundheitspfl. 1913, S. 241.
- Selter, H. und W. E. Hilgers: Bedeutung des Chlorgasverfahrens für die Trinkwasserversorgung. Gesundheits-Ing. 1923, S. 125.
- Serger: Chemische Wasserreinigungsmethoden für den Gebrauch im Felde und ihre Prüfung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 81, S. 379. 1916.
- Sickenberger, E.: Zur chemischen Reinigung des Trinkwassers. Chem.-Ztg. 1895, S. 35.
- Sierp: Die Abwasserbeseitigung im rheinisch-westfälischen Industriegebiet. Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel Bd. 50, S. 53. 1925.
- Simons, G. W.: Fine screens and chlorine meet Daytona condition. Engineer. news-record Bd. 82, S. 99ff. 1919.
- Smyth jr., C. M.: The chlorine antiseptics with special reference to their pharmaceutical status. Americ. journ. of pharmacy Bd. 95, S. 232. 1923.

- Solbrig, O.: Anleitung über Wesen, Bedeutung und Ausführung der Desinfektion. 5. Aufl. 1924. S. 6.
- Spillner, Fr.: Die Desinfektion des Trinkwassers mit chlorhaltigen Mitteln. Wasser u. Abwasser Bd. 7, S. 344. 1913. Ref. Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl. Suppl. z. Bd. 46, S. 598. 1913.
- Zit. bei Bach: Wasser u. Gas 1923, Sp. 1112.
- Die Trocknung des Klärschlammes. Mitt. a. d. Kgl. Prüfungsanstalt usf. 1911, H. 14, S. 27.
- Spitta, O.: Die Desinfektion kleinerer Trinkwassermengen durch chemische Mittel. Med. Klinik 1915, S. 1259.
- Untersuchungen über die Verunreinigung und Selbstreinigung der Flüsse. Arch. f. Hyg. Bd. 38, S. 218, 233, 241. 1900.
- Weitere Untersuchungen über Flußverunreinigung. Arch. f. Hyg. Bd. 46, S. 64. 1903.
- Spitta, O. und R. Weldert: Indicatoren für die Beurteilung biologisch gereinigter Abwässer. Mitt. a. d. Kgl. Prüfungsanstalt f. Wasservers. usf. 1906, S. 160.
- Splittgerber, A.: Die Farbe von Wässern. Wasser u. Gas 1922, S. 912.
- Die verschiedenen Ursachen des Fischsterbens. Wasser u. Gas 1924, S. 245.
- Springborn, W. J.: Chlorine gas for killing garbage and other offensive odors. Engineer. news-record Bd. 88, S. 645. 1922.
- Steffenhagen: Abwässerdesinfektion in Hanau gelegentlich einer Typhusepidemie. Mitt. a. d. Landesanst. f. Wasserhyg. 1914, S. 184.
- Stoddart, F. W.: Nitrifikation and the absorpt.theory. Bristol 1911.
- Stokes, W. und F. Hachtel: Chlorbehandlung im Wasserwerk von Baltimore. Zeitschr. f. Wasserversorgung 16. VIII. 1919.
- zit. nach Gärtner, A.: Die Hygiene des Wassers. 1915. S. 585.
- Süpfle und Müller: Zit. nach Hahn, M.: Zur Theorie und Praxis der chemischen Desinfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 98, S. 569. 1922.
- Taylor, E.: Notes on the chlorination of the Manila water supply. Philippine Journ. of science Bd. 27, S. 297. 1925.
- Thiem, G., Die Wasserversorgung der Stadt Baku. Wasser u. Gas 1924, S. 350.
- Thiesing: Bemerkung zu obigem. Wasser u. Gas 1921, Sp. 1438. (Nämlich zu dem Artikel von Bach: Zur Frage der Abwasserbehandlung mit Chlorgas. Wasser u. Gas 1921, Sp. 1437.)
- Die Wasserversorgung nach dem Kriege. Wasser u. Gas 1921, Sp. 1140.
- Thresh, J. C.: Über die Reinigung von Trinkwasser mit Chlor oder Hypochloriten. Zeitschr. f. angew. Chemie Bd. 22, S. 1257. 1909.
- Thresh, J. C. and J. F. Beale: Recent studies relating to the purification of water. Surveyor Bd. 68, S. 579. 1925.
- Thumm, K.: Abwasserreinigungsanlagen, ihre Leistungen und ihre Kontrolle vom chemisch-praktischen Standpunkte. Gesundheits-Ing. 1915, S. 47.
- Über Anstalts- und Hauskläranlagen. Ein Beitrag zur Abwasserreinigungsfrage. 4. Abschnitt. Berlin: A. Hirschwald 1911.
- Tiemann-Gärtner: Handbuch der Untersuchung und Beurteilung der Wässer. 1895. S. 544.
- Tillmans, J.: Die chemische Untersuchung von Wasser und Abwasser. 1915.
- Über den gegenwärtigen Stand der Abwasserfrage. Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm. Bd. 48, S. 79ff. 1924.
- Über die Verwendung von Chlorgas bei der Abwasserreinigung. Gesundheits-Ing. 1922, S. 258.
- Traube, M.: Einfaches Verfahren, Wasser in großen Mengen keimfrei zu machen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 16, S. 149. 1894.
- Uhlenhut-Dold: Hyg. Prakt. 2. Aufl. S. 53.
- Uhlenhut, P. und E. Remy: Beitrag zur Prüfung und Kontrolle biologischer Kläranlagen. Gesundheits-Ing. 1925, S. 309.
- Verhandlungen der 17. Jahresversammlung des Vereins der Badefachmänner in Breslau, 1.—3. VIII. 1924. Ref. Gesundheits-Ing. 1924, S. 484.
- Versuche zur Desinfektion einer Wasserleitung. Das Wasser 1911, S. 138. Ref. in Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege Suppl. z. Bd. 42 u. 43, S. 735. 1909 u. 1910.

- Violle, H.: De la sterilisation de l'eau d'alimentation et de l'eau de mer à Marseille. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 92, S. 1056. 1924.
- Vorze, Loren R.: Determination of minute amounts of phenols in polluted natural waters. Industr. a. engineer. chem. Bd. 17, S. 751. 1925.
- Vollmar, O.: Erfahrung mit der Chlorung von Leitungswasser. 1922. S. 649.
- Wagenhals, H. H., E. J. Theriault and H. B. Hommon: Sewage treatment in the United States, treasury departement. United States public health service. Public health bull. July 1923, Nr. 132.
- Walden, A. E.: Die Wirkung des Chlorkalkzusatzes auf Filter. Engineer. record Bd. 59, S. 773. 1909; Wasser u. Abwasser Bd. 2, S. 403. 1909/10.
- Waldmann, D. A.: The hygiene of shelters and water supply in defensive battles. Milit. surgeon Bd. 54, S. 149. 1924.
- Waring, F. H.: Report on the public water supply of Delaware, Ohio. Report of an investigation made by the engineering division of the Ohio state department of health, Public health report Bd. 37, S. 1933. 1922.
- Warrington: Journ. of the chem. soc. Bd. 33, S. 44. 1878; Chem. news Bd. 35, S. 263. 1877.
- Weber, H.: Chemische Analyse anorganischer Körper in Bericht über die Fortschritte der analytischen Chemie. Zeitschr. f. analyt. Chemie 1904, S. 113.
- Wedemann, W.: Praktischen Verhältnissen angepaßte Desinfektionsversuche mit Rohkaporit und Chlorkalk. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 26, S. 236. 1924.
- Weichardt, W. und H. Lindner: Abwasser- und Flußwasseruntersuchungen im Flußgebiet der Pegnitz-Regnitz. Gesundheits-Ing. 1918, S. 325 u. 337.
- Weichardt, W. und O. Ulsamer: Einige Gesichtspunkte über den Betrieb von Hallenschwimmbädern. Gesundheits-Ing. 1925, S. 283.
- Weitere Gesichtspunkte über den Betrieb von Hallenschwimmbädern. Gesundheits-Ing. 1926, S. 485.
- Weichardt, W. und M. Wolff: Über einige handliche chemische Verfahren, kleine Mengen Trinkwasser schnell zu entkeimen. Öff. Gesundheitspflege 1916, S. 155.
- Weldert, R.: Die Behandlung des Abwassers und des Schlammes mit Nitraten. Mitt. a. d. Kgl. Prüfungsanstalt f. Wasservers. usf. 1910, S. 96ff.
- Über die Reinigung und Beseitigung des Abwassers der Zechen des Gebietes der Linksniederrheinischen Entwässerungsgesellschaft. Gesundheits-Ing. 1922, S. 433.
- Weldert, R. und R. Bürger: Beiträge zur Anwendung des Chlors bei der Desinfektion von Wasser und Abwasser. Hyg. Rundschau 1917, Nr. 1—3.
- Weldert, R. u. Röhlich: Die Bestimmung der Fäulnisfähigkeit biologisch gereinigter Abwässer. Mitt. a. d. Kgl. Prüfungsanstalt f. Wasservers. usf. 1908, S. 26.
- Werbeschriften der „Chlorator“ G. m. b. H. (Berlin), Bamag-Mequin (Berlin), Agwa (Leipzig).
- Wesenberg, G.: Über Trinkwassersterilisation im Felde. Hyg. Rundschau 1915, S. 273.
- Wilhelmi, J.: Über die Desinfektion des Wassers mit aktivem Chlor unter besonderer Berücksichtigung der tierischen Organismen. Desinfektion 1922, Juli-, Aug., Sept.-Heft.
- Über neue und bisher wenig berücksichtigte Gesichtspunkte bei der Verwendung des aktiven Chlors in der Desinfektion und Schädlingsbekämpfung. Gas- u. Wasserfach 1924, S. 89.
- Wert der biologisch-mikroskopischen Wasseranalyse für die Beurteilung von Trinkwasseranlagen. Wasser u. Gas 1923, S. 717.
- Winogradsky: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 40, S. 213. 1890.
- Wood, C. B.: A survey of calcium hypochlorite (bleaching powder) tubes for use with the Lyster water bag. Milit. surgeon Bd. 31, S. 444. 1922.
- Zamkow, L.: Chlorgas statt Chlorkalk als Reinigungsmittel für Trinkwasser. Chem.-techn. Wochenschr. 1918, S. 39.
- Chlorgas statt Chlorkalk als Reinigungsmittel für Trinkwasser. Pumpen- u. Brunnenbau 1921, S. 1392.
- Über die Verwendung von Chlorgas zur Sterilisation von Wasser und Abwasser. Zeitschr. f. angew. Chemie 1916, S. 178.

## Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Zahlen weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Abderhalden 612, 637.  
 Abe 433, **496**.  
 Abel, R. **714**.  
 Ableson 449, 430, **498**.  
 Abrami **512**.  
 Acton 15, 56, **150**.  
 Adam 189, 663.  
 Adam, Noël **714**.  
 Adami 4, **144**.  
 Adams 683.  
 Adelheim 9, **144**.  
 Adelsberger 425, 426, 473, **474**, **509**.  
 Adkinson 483.  
 Adler 350.  
 Adlersberg 357, **366**.  
 Africanus 2.  
 Agata, de 626, **644**.  
 Aggazzotti, A. **363**.  
 Akanamatsu **644**.  
 Akamatsu 608,  
 Albert 207, **256**.  
 Albertini 570, **644**.  
 Albrecht 518, 354.  
 Aleksander, W. **496**.  
 — — und Thompson **496**.  
 Alessandri 295.  
 Alexander 449, 477.  
 — und Thomson 460.  
 Alexander 430.  
 Alivisatos 9, 14, 73, 74, 75, 77, 81, 83, 86, 108, 117, 118, 125, **144**.  
 Allan, v. 646.  
 Allen 611.  
 — Wilmer 472.  
 Allens 472.  
 Aller, G. Ellis **654**.  
 Allesandrini, G. **302**.  
 Almagia 601, **644**.  
 Alstyne, v. 609, **655**.  
 Amato, de 22, 40, **144**.  
 — — und Faggella 34, 38, 39, **144**.  
 Ames **511**.  
 Amos 368, 483.  
 Amsel, R. 460, 461, 466.  
 — und Halber 479, **496**.  
 — Halber und Hirszfeld 425.  
 Amsel und Hirszfeld **496**.  
 Anders 519.  
 Andersen, E. B. 642, **649**.  
 Anderson 372, 473, **502**, 607.  
 Anderson, J. A. **715**.  
 Andreiewa und Grizewics 376.  
 405, 417, 431, **496**.  
 Andriani 33, **144**.  
 Angeli 361, **363**.  
 Angeln 452.  
 Anglas, J. und Ribaucourt, E. de **302**.  
 Ann und Bret Ratner 468.  
 Anrep 55, **144**.  
 Antonowsky, A. J. 699, **715**.  
 Apolant 553, 554, 611, 616, 619, 620, 621, 627, 628, **644**.  
 Araki 338, **363**.  
 Aristoteles 2.  
 Arloing, F. Sempez und Chavanne **715**.  
 Arnold 664, 665.  
 — C. 715.  
 Aron, H. 320, **363**.  
 Arric, Le Fèvre de 49, **146**.  
 Arzt 126, **144**.  
 Asher, L. **363**.  
 Asada 600, **644**.  
 Ascher 372.  
 Aschner **644**.  
 Aschoff 582, 627.  
 Aschoff, L. **302**.  
 Ascoli **496**, 618, 631, **644**.  
 Ashby **496**.  
 Asher 327, 350.  
 Askanazy 171, 172, 219, 220, 221, 239, **256**, 518, 519, 520, 566, 571, **644**.  
 Aspern, van 206.  
 Athias 100, **144**.  
 Atwood 207, **256**.  
 Aujeszky 55, 129, 143, **144**.  
 Auler, Hans 572, 573, 574, — 579, **644**.  
 Aunoy, de 7, 80, **144**.  
 Avezzi 61, 91, **146**.  
 Azuma 350.  
 — und Feldmann **363**.  
 Azzi, A. 343, **363**.  
 Baars 131, **155**.  
 Babák und Vacek 355.  
 Babes 2, 7, 9, 10, 11, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 27, 37, 38, 40, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 58, 60, 70, 81, 82, 83, 85, 86, 88, 94, 173, 567.  
 — und Bobes 8, **144**.  
 — und Jonescu **144**.  
 — und Lepp **144**.  
 — und Mironesco **144**.  
 — und Pitulescu **145**.  
 — und Simici **145**.  
 — und Talasescu 19, 52, 134, **145**.  
 — und Vasiliu 5, **145**.  
 — Aurel **144**.  
 — V. 98, 100, 104, 107, 108, 109, 110, 111, 118, 120, 122, 123, 126, **144**.  
 Babbitt, H. E. 680.  
 — Burgess, Daily, Donaldson, Ellens usw. **715**.  
 Babinski 226.  
 Babler 567.  
 Bach, H. 696, 698, 702, 703, 704, 707, 710, **715**, **718**.  
 — — und Fries **715**.  
 Backiang Liang 443.  
 Baclow **652**.  
 Bahr 192.  
 — und Hjortlund 189.  
 Bailey 492, 683.  
 — Clennic **496**.  
 — T. Lewis **715**.  
 Bailly 54, **161**.  
 Bais, W. J. **302**.  
 — und Verhoeff 432, **496**.  
 Baker 664, 681, 702, 708.  
 — I. C. **715**.  
 — W. P. **715**.  
 Bakker 279, 711.  
 — C. **715**.  
 Ballner 663.  
 — Fr. **715**.  
 Baelz 279.  
 Bang 536, 541, 543, 549, 550, 603, **644**, **648**.  
 Baruch 171.

- Barach 171, 207, **261**.  
 Baranski 484.  
 Barath (s. a. Barratt) 482.  
 Barbara 44, **153**.  
 Barber 290.  
 Barcroft 327, 331, 332, 337,  
 339, 356, 357.  
 — J. **364**.  
 Bardach 21, 23, 25, **145, 157**.  
 Bareggi 15, 69, 95, 100, **145**.  
 Barinbaum 571, **644**.  
 Barinstein 431.  
 Barlow 532.  
 Barnard 587, 588, 589, 590ff.,  
 593, **650**.  
 Baroni 90.  
 — Ciuca und Jonesco-Mi-  
 haiesti **145**.  
 Barratt (s. a. Barath) 47, 49,  
**145**.  
 Bartels **256**.  
 Barthel 699.  
 — O. **715**.  
 Bashford 526, 529, 553, 616,  
 619, 620, **644**.  
 — und Da Fano 629.  
 — und Haaland 616.  
 — und Murray 597.  
 — Murray und Cramer 626.  
 — — und Haaland 619.  
 — und Russel 627.  
 Baeslack und Clowes 627.  
 Bass, Fr. 699, **718**.  
 — und Keller 298.  
 Bassenge 662.  
 — R. **715**.  
 Bassi 278.  
 Bataillon 633.  
 Baudet, E. **302**.  
 Bauer 485, 644.  
 — und Nyiri 639, **645**.  
 — E. 615, **644**.  
 — und Lasnitzki 615, **645**.  
 — M. 468.  
 Baum 168, 535, 552, **650**.  
 Baumann 348.  
 Baumgarten 23, **145, 492**.  
 Bayet 534, 536, **645**.  
 — und Slosse **645**.  
 Bayeux 355, 361, 364.  
 Bayliss 680.  
 — I. R. **715**.  
 Bayon 539.  
 Beale, J. F. 709, **724**.  
 Beatson 599, **645**.  
 Beatti 526, 569, 645, **655**.  
 — und Pye-Smith 535.  
 Beck 59, **145, 552, 570, 583,**  
**645**.  
 Becker, Oskar 245.  
 Beckurts, H. 684, **715**.  
 Beebe 608, 609, 655.  
 Beer 108, **147**.  
 Behaag **150**.  
 Beham 13, **145**.  
 Behn 282, 284, **302**.  
 Belfield und Atwood 207,  
**256**.  
 Belogolowy 519, **645**.  
 Bendix 574, **649**.  
 Benedeck und Porsche 33, 39,  
**145**.  
 Benedikt 26.  
 Benedict 342, 607, 608, **658,**  
**659**.  
 — und Rahe 609, **645**.  
 Benett **656**.  
 Beninde, M. **715**.  
 Bentham, T. **302**.  
 Berg 536, **645**.  
 Berger **645**.  
 Bergius **658**.  
 Bergman **256**.  
 Bergmann 245.  
 — v. 530.  
 Berkhan **256**.  
 Berkhem 238.  
 Bernard 284.  
 — A. **302**.  
 Berner 327.  
 Bernstein 207, **256**.  
 — F. 412, 413, 417, 418, 421,  
 422, 426, 428, 429, 442,  
 446, 447, 448, 450, **496**.  
 Berry und Mann 90, **145**.  
 Bert, Paul 361, **364**.  
 Bertarelli 22, 23, 25, 30, 31,  
 45, 55, 90, **145, 150**.  
 — und Melli 143, **145**.  
 — und Volpino 41, 45, 60,  
**145**.  
 Bertino **496**.  
 Best, F. 711, **716**.  
 Betscher 189, 190, 191, **256**.  
 Bettendorf, H. **302**.  
 Bettison, William L. 207, 239,  
 242, 253, **256**.  
 Beyer **156**.  
 Biach und Weltmann 620,  
 629, **645**.  
 Bialosuknia 424, 458.  
 — und Hirszfeld **496**.  
 — und Kaczkowski 425, 456,  
**496**.  
 Biari, B. de **496**.  
 Biberstein und Lubinski 90,  
**145**.  
 Bidlov, Govert 267.  
 Biehler 352, **364**.  
 Bieling 491, 494, 689.  
 — R. **716**.  
 Bienenfeld 609, **649**.  
 Bier, A. 631, **645**.  
 Bierich 519, 536, 541, 546,  
 547, 548, 549, 550, 551,  
 644, **645**.  
 — und Möller **645**.  
 — und Rosenbohm **645**.  
 Biernacki 457.  
 Bigelow 130, **164, 317**.  
 Bigleri **496**.  
 Bigoteau **302**.  
 Bihlmeyer, G. **302**.  
 Bilhuber 267.  
 Billinger 192.  
 Billings 189, 207, **256**.  
 Bindseil **645**.  
 Binet, L. 361, **365**.  
 Binz, A. 575, 592.  
 — und Râth 576.  
 Bisceglie 521, 522, 587, **645**.  
 Bittmann 548, **645**.  
 Bittner, Alphons 171, 181,  
 201, 209, 210, 211, 212,  
 215, 219, 220, 221, **256**.  
 Bizozzero 549.  
 Blank 171, 180, 204, 211, 212,  
 220, 221, 227, 234, **256**.  
 Blaschko **365**.  
 Blasi, de 23, 45, **146**.  
 — — und Travali Russo 16,  
 51, 55, 123, 126, **145,**  
**146**.  
 Blasius 177, **256**.  
 Blicke, L. de und Baudet, E.  
**302**.  
 Bloch 171, 207, 227, 233, 241,  
 282, 531, 532, 593, 637,  
**645, 574**.  
 — und Dreyfuß 541, 543,  
 544, 545, 565, 578, 595,  
**645**.  
 — und Hassin 207, **256**.  
 — L. **256**.  
 Blochmann, F. **302**.  
 Blumenthal 563.  
 — F. 525, 528, 562, 572, 573,  
 575, 576, 579, 582, 586,  
 590, 591, 592, 593, 596,  
 615, 620, 637, 643, 644,  
**645, 646**.  
 — — und Auler **646**.  
 — — Auler und P. Meyer  
 574, 579, **646**.  
 — — und Brahn 638.  
 — — und Hirschfeld 573,  
**646**.  
 — und Meyer **646**.  
 — L. 548, **646**.  
 Blumer 239.  
 Bobes 8, **144**.  
 Bobsien, O. **302**.  
 Boecker 82, 95, 100, 105, 107,  
 113, 117—125, **146**.  
 Bockum-Dolffs 193.  
 Bodewitsch und Jackson 203,  
 207.  
 Boeg **646**.  
 Böhm 168, 172, 173, 177,  
 186, 189, 191, 192, 193,  
 197, 199, 200, 201, 218,  
 237, 238, 243, 244, 245,  
 247, 251, 297.  
 Böhm, J. **256, 257**.  
 Bohmann 682.

- Bohme 689.  
 Bohne 32, 39, **146**.  
 Bohr 358.  
 Boise **305**.  
 Bókay und Szilagyí 51.  
 Bollinger 5.  
 Bombicci 23, **146**.  
 — und Calabrese 20.  
 Bommer 525, 528, 530, 535,  
**646**.  
 Bond **496**.  
 Bongert 201.  
 Bongiovanni 48, **163**.  
 Bonnard 640, **654**.  
 Bonne 540, 576, **646**.  
 Booth und Göhring 242.  
 Bordet und Gengou 89.  
 Bordoni-Uffreduzzi 12, 23,  
 99, 126, **146**.  
 Borger 83, 100, **146**.  
 Borini **302**.  
 Borino 295.  
 Bornhardt 482.  
 Borrel 29, 566, 567, 568, 578,  
 620, **646**.  
 — Bocy und de Coulon **646**.  
 — Bridré und Apolant 628.  
 — und Fibiger 580, 592.  
 Borst 530, 539, 541, 542, 543,  
 549, 550, 555, 572, 582,  
 607, 608, 633, 634, **646**.  
 — und Albrecht 518.  
 Bose, I. P. und Mukerji, A. K.  
**302**.  
 Bossuat, E. **302**.  
 Botafogo (s. a. Gonsalvez)  
**150**.  
 Bouchard 23.  
 Bouffard **146**.  
 — und Heckenroth 11.  
 Boulay 7, 116.  
 — und Gibier 175, **257**.  
 Boveri 636, 637, **646**.  
 Boyd, M. F. 272, **302**.  
 Brachetto-Brian 584, **653**.  
 Brahn 473, 638.  
 — B. **646**.  
 — und Schiff **496**.  
 Braine 545, **656**.  
 Bram, W. V. **496**.  
 Brand, v. 271, 283, 289.  
 — Th. v. **310**.  
 — und Weinland **302**.  
 Brault 93, 99, 106, **146**, 529.  
 Braun 186, 194, 195, 204, **257**,  
 279, 461, 701, **716**.  
 — Max **302**.  
 — Max und Seifert, Otto 167,  
 185.  
 — und Seifert 268.  
 Braunstein 628, 640, **646**.  
 Bredtschneider **716**.  
 Breemen, van und Mom **716**.  
 Breitner 369, 487, **496**.  
 Brera, V. L. **302**.  
 Breschet 2.  
 Bret Ratner 468.  
 Brian 584, **653**.  
 Briand und Spindler 466, **496**.  
 Bridge 467, 469.  
 Bridré 568, 583, 620, 628.  
 Brie, Jean de 267.  
 Brieger 341.  
 Brockmeier, H. 276, **302**.  
 Broders 533, **646**.  
 Brokman 378, 379, 382, 385,  
 388, 391, 392, 394, 395,  
 397, 398, 400, 402, 403,  
 405, 420, 424, 478, 483,  
 484, 485, 489, **497**, **501**.  
 — und Baranski 484.  
 — und Dick 368.  
 — und Przesmycki 484.  
 Brosch 538.  
 Brouardel 99, **146**.  
 Brown 207, 208, **264**, **508**.  
 — Nellie 572, **658**.  
 — Pearce und v. Allen 611,  
**646**.  
 — Wade und Pearce 571, 606,  
**646**.  
 Bruck **497**.  
 Bruère, S. **716**.  
 Brugsch und Lewy 368, 409.  
 Brulé **512**.  
 Brune 710.  
 — H. **716**.  
 Bruns 663, 669, 682, 683, 710.  
 — H. **716**.  
 — und Springfield 701, **716**.  
 Bruschetti 50, **146**.  
 Brush 668, **716**.  
 Bruynoghe und Le Fèvre  
 de Arric 49, **146**.  
 — und Walravens 432, **497**.  
 Buch 320.  
 — M. **364**.  
 Buchanan 405, **497**.  
 — und Higley 430, 477, **497**.  
 Büchli, K. 282, **302**.  
 Bückler und Trümpy 321.  
 Budge 376, 420, 421, 422, **499**.  
 Buhl 203.  
 Bujwid 23, **146**.  
 — und Nitsch 46.  
 Bullock 566, 568, **656**.  
 — und Curtis 552, 568, 569,  
 598, 604, **646**.  
 — Curtis und Rohdenburg  
**646**.  
 — und Rhodenburg 568, **646**.  
 — Rohdenburg und Gewyer  
**646**.  
 Bunak 439, 440, **497**.  
 Burbank, Reginald **500**.  
 Burckhardt 552, **646**.  
 — und Müller **646**.  
 Burgdorf, R. 481, **497**.  
 Bürger 584, **646**.  
 — B. **716**.  
 Bürger, R. **725**.  
 Bürgermeister, A. **302**.  
 Burgess, E. **303**.  
 — Phil. 715.  
 Bürker 326, 327.  
 — K., Joos, E., Moll, E.,  
 Neumann, E. **364**.  
 Burnet 16, **156**, 600.  
 Burrow 207.  
 Burrows, D. **257**.  
 Burton, I. 443, 497.  
 Busch 584, **646**.  
 Buschke und Langer 550, 551,  
**646**.  
 Busse 238, 240, **257**.  
 Busson 93, 95, 96, 105, 106,  
 107, 125, 132, **146**.  
 Buttlar, v. 267.  
 Buttler, C. v. **302**.  
 Byron **501**.  
 Caan 630, **651**.  
 Cabrera und Wade 432, 448,  
**497**.  
 Cadéac **302**.  
 Cahen **647**.  
 — und Michels 599.  
 Cajal 27, 37.  
 Calabrese 20, 49, 99, **146**.  
 Calandrucio 295.  
 Calcar, v. 576, 577, 592, **647**.  
 Caelius 2.  
 Calkins 30.  
 Calmette 64, 66, 68, **146**.  
 Calvin, B. Coulter **497**.  
 Camelli, A. F. **497**.  
 Campbell 320, **364**.  
 Camus und Paquier **497**.  
 Canaperia **506**.  
 Canning **502**.  
 Candiére 500.  
 Candier-Etoinan 472.  
 Cano 19, **146**.  
 Careri **497**.  
 Carl 372.  
 Caronia und Sindoni 44, **146**.  
 Carré und Bigoteau **302**.  
 Carrel 546, 586, 587, 590, 592,  
 593, 611, **647**.  
 — Alexis 550.  
 Carson 171, 172, 207, 227,  
**258**.  
 Carter-Braine 545, **656**.  
 Carvel 521.  
 — und Bisceglie 522.  
 Caesar, Julius 204, 239, **257**.  
 Casetti **497**.  
 Caspari 324, 325, 337, 354,  
 358, **364**, **366**, 563, 618,  
 619, 621, 622, 625, 626,  
 629, 630, 631, **647**.  
 — und Ascoli 631.  
 — Kok und Vorländer 624.  
 Casper 4, 23, 26, **146**.



- Cathala, V. und Le Bassle 472, **497**.  
 Cavaliere **497**.  
 Cavazutti 463, 464.  
 — S. **504**.  
 Cavaliere 431.  
 Cawston, T. G. **302**.  
 Cay 568.  
 Cazin 538.  
 Celli 48, 49, 51, **146**.  
 — und de Blasi 45, **146**.  
 — und Marino Zuco 7, 16, **146**.  
 Celsus 2.  
 Centanni 41, 52, 55, 85, 87, 90, 134, **146**, **163**, 608, **647**.  
 — und Muzio 19, **146**.  
 — und Schwarz 84.  
 Cevolotto und Avezzu 61, 91, **146**.  
 Chabert 267.  
 Chailloud 99, **147**.  
 Chaltiel 22, **156**.  
 Chamberland **158**.  
 — und Roux 3.  
 Chambers 618.  
 — und Scott 630, **647**.  
 — Scott und Russ 622, 624, 625, **647**.  
 — und Somerset 566.  
 Champy und Vasiliu **647**.  
 — und Somerset **647**.  
 Chandler, A. C. 294, **303**.  
 — und Chopra, R. N. **303**.  
 — und Mukerji, A. K. **303**.  
 Chantemesse 12, 126.  
 — und Laveran **147**.  
 Chatin 177, 194, 217, **257**.  
 Chavanne **715**.  
 Chavasse 472, **497**.  
 Cherry und Langrock **497**.  
 Chiewitz 240.  
 Chmjelewski und Skschiwan 95, **147**.  
 Chopra, R. N. **303**.  
 — — und Vail, I. B. Mc. **303**.  
 Christeller 168, 169, 208, 222, 225, **257**.  
 Christi 460.  
 Ciechanowski, Morzowa und Wilhelmi **647**.  
 — und Wilhelmi 547, 548.  
 Ciotola **497**.  
 Ciuca und Jonescu-Mihaiesti 90.  
 Ciurea, J. **258**, 278, 281, **303**.  
 Clairmont 12, 14, 15, 24, 41, **153**, 431.  
 Clandrucio **304**.  
 Clare 432, 490.  
 Clark **500**, 681.  
 —, H. W. **716**.  
 — und de Gage 706, **716**.  
 Cleland, I. Burton **497**.  
 Clennic **496**.  
 Cleveaux und Sanches 460.  
 Clough und Richter 460, 461, **497**.  
 Clowes 627.  
 — und Beebe 608.  
 Clunet 531, 553, 616, **647**, **654**.  
 Clunies, Ross **303**.  
 Cobbold 279.  
 Coca, A. 483, **497**, 557, **647**.  
 — und Deibert 432, 438, 448.  
 — Deibert und Menger **497**.  
 — Olin, Deibert **497**.  
 — und Klein 463, 465, **497**.  
 Cochrane 536, **647**.  
 Coe, W. R. **303**.  
 Cohen und Jones 460.  
 Cohnheim 188, 208, 219, 221, 224, 225, 226, **258**, 516, 517, 518, 520, 522.  
 — und Weise 533.  
 — und Wilms 518.  
 Colberg 172, 220, **258**.  
 Colebrook 321.  
 — Hill und Eidinow **364**.  
 Colella 46, **147**.  
 Colin, G. 177, **258**.  
 Collon 467, 468, 472.  
 — N. G. **497**.  
 Compes, H. 282, **303**.  
 Constam **365**.  
 Conte 19, 20, 127, **147**.  
 Cooke 483.  
 Cookson 535.  
 Cori, C. F. und G. T. 640, 641, **647**.  
 Cornwall 90, **147**.  
 — und Beer 108, **147**.  
 — und Kesawa 83.  
 — und Kesawa Pai **147**.  
 Corson **660**.  
 — -White 600, 609, 621, **658**.  
 — — und Saxon 607.  
 Corvin 130.  
 Corwin **147**.  
 Costa, Da **498**.  
 — — Chalmers und Dorsett, Rae Shephard 207, **258**.  
 Coulon, de 536, 611, **646**, **647**.  
 Coulter, B. **497**.  
 Courmont und Nicolas 23, **147**.  
 Craandyk, M. 326, 328, **364**.  
 Cram, E. **304**.  
 Cramer 548, 625, **647**, **654**.  
 — und Lockhead 640, **647**.  
 Crawford 536, **647**.  
 Creplin 279.  
 Cross 171, 207, **258**.  
 Cruickshank 468.  
 — und Wright 22, **147**.  
 Csokor 189.  
 Cuco, Marino **146**.  
 Cuénot und Mercier 597, 627, **647**.  
 Culpepper und Ableson 430, 449, **498**.  
 Cumming 18, 47, 49, 51, 52, 80, 87, 92, 124, **147**.  
 Cummins und Carson 171, 172, 207, 227, **258**.  
 Cunnersdorf 194, **258**.  
 Curschmann 238, **258**, 533, **647**.  
 — und Engel 533.  
 Curtice, C. **303**.  
 Curtis 552, 566, 568, 569, 598, 604, **646**, **660**.  
 — und Bullock **647**.  
 Czekanowski 442, **498**.  
 Czerny 565.  
 Daddi 99, **147**.  
 Dade **305**.  
 Daels **647**.  
 — und Deleuze 626, **647**.  
 Dagonet 559.  
 Daily, C. M. **715**.  
 Dalton 682.  
 — Ch. F. **716**.  
 Dammann 173, **258**.  
 — und Hasenkamp 7, **147**.  
 Dammeyer **365**.  
 Danoff, N. 350, **364**.  
 Danschakoff 557, **647**.  
 Danysz 48, 49, **147**.  
 — und Skoczynski 609, **647**.  
 Darkschewitsch **147**.  
 Darnall, C. R. 694, **716**.  
 Darre 460.  
 Daschkewitz 105.  
 Datton 460.  
 Daur, E., und Röhren **716**.  
 Davaine 194, 268.  
 David 50, 51, 53, **147**.  
 Davies 340, 343.  
 —, Haldane, Kennaway 364.  
 Davis, N. C. **303**.  
 Dawidowsky **647**.  
 Dearing **505**.  
 Debenedetti **498**.  
 Debenette 460.  
 Debré und Hamburger **498**.  
 Decastello **258**, **498**.  
 — und Stürli 370, 430, 463, **498**.  
 Dedulin **258**.  
 Deelmann 541, 542, 545, 547, 550, 570, 604, **647**, **648**.  
 — und Lipschütz 543.  
 Deibert 448.  
 — Coca 432, 438.  
 — Olin **497**.

- Deiter **719**.  
 Delafond 268.  
 Delage 633.  
 Del Buono 536, **648**.  
 Deleuze 626, **647**.  
 Denecke 313, **364**.  
 Deniker 442.  
 Denis 709.  
 Dentici 550, **648**.  
 Dervieux **498**, **499**.  
 Derville 543, **654**.  
 Determann 333.  
 Deucher, Walter, und Alton  
   E. Oechsner 372, **498**.  
 Devom **648**.  
 Diamond, Isadore B. 207.  
 — 222, 227, 230, 231, 232,  
   233, 236.  
 Diatropstoff 120, **147**.  
 Dick 368, 479, 483, 484.  
 Diemer **498**.  
 Diénert **716**.  
 Dienst 472.  
 Dietz, E. **303**.  
 Dischamps 19, **157**.  
 Ditthorn 671, 699, **716**, **723**.  
 Dobbertin 194, **258**.  
 Dobrowolskaja 90, **147**.  
 — und Samssonow 648.  
 Dobson 207, **258**.  
 Docherty, J. F., u. Burgess, E.  
   303.  
 Döderlein 541, 542, 545, 547,  
   551, **648**, **654**.  
 Doflein 35.  
 Doi 129, 130, 132, **164**, 332,  
   **364**.  
 Doin 457.  
 Dolbey und El Katib 4, **147**.  
 Dolffs 193.  
 Dold **724**.  
 Dölter, Werner 372, 424, 425,  
   458, 459, 465, 473, 474,  
   475, **498**.  
 Domagk 564, **648**.  
 Dombrayn, Vlaicowitch 303.  
 Dominicis 30, **147**.  
 Donaldson, W. **715**.  
 Donath **498**.  
 Donati 597, **654**.  
 — u. Satta 90, **147**.  
 Dorno, C. 314, 315, 316, 317,  
   318, 320, 322, 323, **364**,  
   **365**.  
 Doerr 35.  
 — und Zdansky 59, **147**.  
 Dorsett, Rae Shephard 207,  
   **258**.  
 Dossma, G. 372.  
 Dossena 377, 378, 420, 439,  
   466, 467, 469, 472, **498**.  
 — und Leucara 474, 481.  
 Douglas 338, **364**.  
 Douris **498**.  
 Downing 482.  
 Drews **648**.  
 Dreyfuß 541, 542, 543, 544,  
   545, 565, 578, 595, **645**.  
 Druckseis, F. **303**.  
 Drumond 610.  
 Drummond **648**.  
 Dubois **498**.  
 Dubrowinsky 100, 126.  
 Dudgeon 460, **499**.  
 Duffek, E. **303**.  
 Dujardin 277.  
 — -Beaumetz 115.  
 Dunbar 662, 667, 693, 694,  
   965, 697, 702, 703, 716.  
 — und Korn 706, **716**.  
 Duncker 173, 177, **258**.  
 Dungere, v. 369, 370, 454,  
   456, 457, 494, 559, 620,  
   **648**.  
 — und Coca 557, **648**.  
 — und Hirszfeld 370, 371,  
   372, 373, 375, 402, 405,  
   406, 407, 409, 412, 417,  
   418, 419, 424, 425, 427,  
   428, 430, 454, 455, 456,  
   462, 463, 466, 473, **499**.  
 — und Werner 566, 637.  
 Duprays 287.  
 Durand 108, **162**.  
 Durig 324, 336, 338.  
 —, Kolmer, Reichel, Rainer,  
   u. Caspari 364.  
 — A. H. Schrötter, v., und  
   Zuntz, N. **364**.  
 — A. und Zuntz, N. **364**.  
 Dürschinger, G. **303**.  
 Duvoir **499**.  
 — und Dervieux **499**.  
 Duyk 662, 666, **716**.  
 Dyke 430, 449, 450, **499**.  
 — und Bridge 467, 469.  
 — und Budge 376, 420, 421,  
   422, **499**.  
 Dziembowski **147**.  
 Ebeling **648**.  
 Eber, Klinge und Wacker  
   549, **648**.  
 Ebstein, Wilh. 237, **258**.  
 Eckel und La Fosse 23.  
 Ecker, E. E. **503**.  
 — und Young 463.  
 Eddy, Harrison P. **716**.  
 Edelmann 206, 212, 219,  
   **258**.  
 Eden **499**.  
 Edwards 134, **147**.  
 Eggeling 526.  
 Egger, F. **717**.  
 Egidi **499**.  
 Ehrhardt 180, **258**.  
 Ehrlich 241, 489, 558, 622,  
   626, 627, **652**.  
 Ehrlich-Apolant 553, 611,  
   616, 619, 620, 621.  
 — -Böhme 689.  
 — und Morgenroth 370, 455,  
   456, **499**.  
 Eichhorn 130, **148**.  
 — und Lyon 130, **148**.  
 Eidenow 321.  
 Eidinow **364**.  
 Eiken 568, 569, **648**.  
 Eisenhardt 211, 212, 221, 227,  
   242, **258**.  
 — und Christeller 225.  
 Eisler, v. 45, 52, 88, **148**, **149**,  
   **153**.  
 El Katik **147**.  
 Elliot, A. 207, 227, **258**.  
 Ellis, Aller G. **654**.  
 Ellms, J. W. 680, 682, **715**,  
   **717**.  
 Elmanowitsch und Zaleski  
   667, 668, 699, **717**.  
 Elschmig 372.  
 Elsner, H. 596, 600, 601, 602,  
   603, 634, **648**.  
 Elster 323.  
 Engel 533, 640, **648**.  
 — D. 600, 601.  
 Engelking **717**.  
 Engels 662, **717**.  
 Engineer, news-record (Bd.  
   90, 1923 S. 928) **722**;  
   (Bd. 90, 1923, S. 928)  
   **723**; (Bd. 89, 1922, S. 153)  
   **721**; (Bd. 90, 1923) 718.  
 Enslin, H. Ph. **303**.  
 Enzel **309**.  
 Eppstein 373, **501**.  
 Erb **258**.  
 — und Vogel 194.  
 Erdmann, Rhoda 580, 581,  
   591, **648**.  
 Erismann, H. **717**.  
 Ernroth **499**.  
 Ernst 297, 298, 299, **365**.  
 — W. **303**.  
 Eschericht 268.  
 Escobar, G. C. **303**.  
 Esmarch, v. 571.  
 Esposito **499**.  
 Etoinan 472.  
 Evangelista 88, **148**.  
 Everling 322.  
 Faggella 34, 39, **144**.  
 Fahräus 457, **499**.  
 Falgairolle **499**.  
 Falgeroll 458.  
 Falk **658**.  
 —, Noyes und Sugiura 643.  
 Fano, da 629.  
 Fedoroff 104, **148**.  
 Felber W. 287, **305**.  
 Feldmann 350, **363**.  
 Feré 518.

- Fermi 4, 14, 18, 19, 20, 52, 59, 77, 78, 79, 81, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 105, 108, 119, 123, 124, 131, **148**, **149**.
- Ferran 14, 15, 68, 69, 73, 105, **149**.
- Fetel 699, **717**.
- Fetscher 699.  
— R. **717**.
- Feuereissen 176, 177, **258**.
- Fibiger, Joh. (s. a. Fiebiger) 520, 532, 541, 543, 565, 566, 567, 569, 580, 592, 595, 603, 606, 607, **648**.  
— und Bang 536, 549, 603, **648**.  
— -Scher 576.
- Fichera 600, 620, **649**.
- Ficinus 194, **258**.
- Ficker, M., und Kadisch 671, **717**.
- Fiebiger, J. (s. a. Fibiger) 192, 205, 240, **258**, **303**.  
— und Bang 543.
- Fiedler 172, 188, 225, **258**.
- Fiernan 694.
- Figueira 59, **149**.
- Findlay 550, **649**.
- Finsterswald 331.  
— H. **364**.
- Firnhaber **717**.
- Fischbein **499**.
- Fischer 662.  
— Albert 582, 583, **649**.  
— A., und Andersen 642, **649**.  
— B. 525, 537.  
— — und Proskauer **717**.
- Fischler 362.  
— F. **364**.
- Fleischer 621.
- Fleisher, **660**.  
— M. S. 597, **653**.  
— S. 604.  
— und Loeb **649**.
- Flemming 218, **258**.
- Flessa 189.
- Flexner 368.  
— Amoss, und Webster 483.  
— und Jobling 579, 583, 606, 619, **649**.
- Flickinger 343, 345, 346, **364**.
- Florence **499**.
- Flori 295.
- Floris 300.  
— R. **303**.
- Flügge 313, **364**.
- Flury 167, 174, 178, 179, 180, 212, 213, 214, 215, 216, 224, 225, 230, 235, 236, **258**.  
— und Groll **258**.
- Fölger **303**.
- Folin und Denis 709.
- Forgeot und Raynaud 128.
- Forschbach 95, 105, **149**.
- Forsman 456, 457.
- Foerster 172, 327, **365**.  
— J. **364**.
- Fort, B. **303**.
- Foster, W. D. **304**.
- Fourment, L. **258**.
- Fowler, G. J. 710, **717**.
- França 21, 100, 105, **149**.
- Franco 570.
- Frank 189.
- Franke **258**.
- Fränkel, Bienenfeld, und Führer 609, **649**.  
— und Führer 609, **649**.  
— und Klein 586.  
— M. 599, 626, **649**.
- Frankl **649**.
- Franqué, v. 570.
- Frantzius 48, 52, **149**.
- Franz **258**.
- Franzen 44, **149**.
- Frederick, R. C. **717**.
- Frei, W., und Erismann **717**.
- Frenkel 284.  
— H. S. **303**.  
— -Tissot **364**.
- Freud, Jules **507**.
- Freund, E., und Kaminer (Gisa) 600, 611, 612, 613, 614, **649**.  
— und Morgenstern 613.
- Frieber 689.  
— W. **717**.
- Friedberger 87, 88, 90, 92, 99, **149**, 268, 273, 280, 284, 287.  
— und v. Eisler **149**.  
— und Sachs 92, **149**.
- Friedemann, U. 494, 573, 574.  
—, Bendix, Hassel, und Magnus **649**.  
— U. und Magnus 574, **649**.
- Friedmann 83, **159**, **507**.
- Friedreich **259**.
- Friedrich 180, 188, 235.  
— v. **304**.
- Fries, F. **715**.
- Frisbie 608.
- Fritz, G. 339, **364**.
- Froboese, V. 669, 699, 703, **717**.
- Fröhner, E., und Zwick 4, 6, **149**, **304**.
- Fromman 267.
- Fromme 297, **717**.
- Fromment 177.
- Frommolt, G. 699, **717**.
- Frosch 3, **149**.
- Frothingham 49, 207, **149**, 229, 230.  
— Channing 167, **259**.  
— und Halliday 92, **149**.
- Fuchs 205, 211, **259**.
- Fujinamo 581, 582, 587.  
— und Inamoto **649**.
- Fukada und Kinoshita 548, 549.
- Fukumachi 432, 433, 448, **499**.  
—, Hozumi **499**.
- Fukuhara 19, 25, 45, 58, 83, 88, **153**.
- Fülleborn 169, 278, 290.  
— F. **304**.
- Fuller, G. W. 717.
- Funk 558, **649**.  
— und Kothmann 609.
- Fürer 609, **649**.
- Furnichi 378, 396, 397, 402, 417, 433.
- Furniki **499**.
- Fürst, T. 487, **499**.
- Fürstenberg 177, **259**.
- Furuhashi 433, **503**.
- Furuhata, T. **499**.  
— und Kishi 433, 445.  
— und Takayoshi Kishi **499**.  
— Tschida und Kishi 378, 380, 383, 386, 389, 391, 293, 393, 394, 395, 397, 392, 399, 400, 402, 403, 405, 417, 448, 444, 445.
- Fussel **261**.
- Gabriel 330, **366**.
- Gabuccini 267.
- Gage, St. M. de 706, **716**.
- Gaisböck 206, 209, 211, 212, 224, 226, 227, **259**.
- Galavielle 53, 83, **162**.
- Galen 2.
- Galeotti 338, 351, 352, **364**, **366**, 565.
- Galli-Valerio 16, 22, 23, **149**, 189, **259**, **304**, **499**.
- Galtier 2, 19, 23, 127, 128, **149**.
- Gamaleia 9.
- Gammage 681, **717**.
- Gamper, Eduard 224, 229, 230, **259**.
- Garcia 27.  
— Dalmacco **160**.
- Gardner, G. H. **304**.
- Gargano 23, **149**, 560, **649**.
- Garlasco **506**.
- Garth 244, **259**.  
— und Boekelmann **259**.
- Gärtner 663, 705.  
— A. **717**, **724**.
- Gartzweiler 663, 672, **717**.
- Gascoigne 708, **717**.
- Gaskell **717**.
- Gastel, Max 181, 182, 200, 215, 239, **259**.  
— und Oertel 170, 225.
- Gates und Grant 347, **364**.
- Gauducheau 609, **649**.

- Gaujoux 467, **504**.  
 Gautier 205, **259**.  
 Gay **500**.  
 Gaylord und Marsh 580, **649**.  
 — und Simpson 580, **649**.  
 Gedroye, de 13, **149**.  
 Gehuchten, van s. Van Gehuchten.  
 Geihse 221.  
 Geisse **259**.  
 Geitel 323.  
 Genderen, van (s. „Van“ Genderen 82, 95.  
 Genersich 189.  
 Gengou 89.  
 Gerdien 322.  
 Gerlach, C. 33, **150**, **153**, 172, 177, 188, 189, 190, 202, **259**, 268, 282, 288.  
 German 126, **150**.  
 Gersbach, A. 684, **717**, **718**.  
 — Weichardt, und Ulsamer 711.  
 Gesundheits-Ingenieur (Bericht der Kgl. Landesanst. f. Wasserhygiene, 1917) 716.  
 — (Wasserdesinfektion in Montreal mit elektrolytischen Chlorzellen 1917) 716.  
 — (1924, S. 484) **724**.  
 — (Augenentzündungen in Berliner Schwimmbädern 1925) **715**.  
 Gewyer **646**.  
 Gezelle-Meerburg **500**.  
 Gheorgiu 557, **649**.  
 Gibier 12, 94, **150**, 175, 257.  
 Gichner **500**.  
 Giemsa 29, 34, 35, 36, 37, 44.  
 Gierke, v. 616, 619, 621.  
 Giese 130, **150**.  
 Giglioli 45, **150**.  
 Gigon 339, 353, **364**.  
 Gill **500**.  
 Gilchrist, J. 272, **304**.  
 Girard-Mangin 560, **649**.  
 Giraud **500**.  
 Glambocksee 668.  
 Glanny 489.  
 Glaser, E. 668, 669, 699, 703, **718**.  
 Glaeser 167, 174, 182, 183, 188, 190, 221, 225, **259**.  
 Glässner 640.  
 Glaessner **649**.  
 Glover 571, 592, **649**.  
 — und Young 572.  
 Gluschke, A. 298, 299, 300, **304**.  
 Glynn, Ernest **502**.  
 Gmeiner 295.  
 Göbel **649**.  
 Goebel und Löhlein 605.  
 Gockel, A. 323, **364**.  
 Gödel **649**.  
 Goguel **304**.  
 Göhring 242.  
 Goldberg und Oczesalski 95, 100, **150**.  
 Goldscheider 363.  
 Goldschmidt, R. **304**, 494.  
 Goldzieher **649**.  
 — und Rosenthal 600, 607, **649**.  
 Golgi 27, **150**.  
 Gonsalvez, Botafogo 54, **150**.  
 Gonzalez, E. 272, **305**.  
 Gonzenbach, W. v. **718**.  
 Goodpasture 25, 33, 39, **150**.  
 Goris und Voisin 297.  
 Goroney 460, **500**.  
 Gottstein 368.  
 Goubeau **649**.  
 Gould 599.  
 Gourley **718**.  
 Goeze 267.  
 Grafe und Graham **500**.  
 Graff, v. 602, **649**, **652**.  
 — und Zubrzycki **500**.  
 Graham 167, 171, 172, 208, 216, 221, 223, 224, 225, **500**.  
 — J. Y. **259**.  
 Grant 347, **364**.  
 Grassi, G. B., und Calandruccio 295, **304**.  
 Greef, R. **304**.  
 Gregory **500**.  
 Griesbach 326.  
 Grimm 668, **718**.  
 Grixoni **718**.  
 Grizewicz 376, 405, 419, 431, **496**.  
 Gröbly 614, 615, **650**.  
 Groer und Kassowitz 468.  
 — v., Schick und Kassowitz 484.  
 Großmann 328, **364**.  
 Groth 567.  
 Gruber, Gg. B. 169, 171, 172, 185, 194, 196, 206, 208, 210, 212, 220, 221, 222, 227, 236, 243, 247, **259**.  
 Gruhzit und Clark **500**.  
 Grüner 193, 194, **259**.  
 Grünwald, M. und Baß 699, **718**.  
 Guarnieri 38.  
 Gubbard, J. E. **498**.  
 Guererrini 289.  
 Guérin 472.  
 — Valmade, Caudière und Toinon **500**.  
 Guerra 284.  
 — A. 270, **305**.  
 Guiart **304**.  
 Gundel 430, 481, **500**.  
 Gutfeld, F. v. **718**.  
 Guthrie **502**.  
 — und Huck 461, 463, 465, **500**.  
 — und Pessel **500**.  
 — Pessel und Huck 463, **500**.  
 Gutstein, M. 327, 328, **364**.  
 Guyer und Smith **500**.  
 Gye 587, 588, 590ff.  
 — und Barnard 587, 589, 590, 592, 593, **650**.  
 György, P. 343, **364**.  
 Haaland 553, 565, 567, 578, 580, 607, 609, 610, 616, 619, 621, 627, **650**.  
 Hachtel 666.  
 — F. **724**.  
 Hacker 296, 297.  
 — J. **304**.  
 Hadjopoulos und Burbank **500**.  
 Haff und Zeiler **500**.  
 Haggard 340.  
 Hahn 666.  
 — M. **718**.  
 Hailer **718**.  
 Hair, E. 667, 668, 699, 703, **718**.  
 Haku 432, 433, **503**.  
 Halban **500**.  
 — und Landsteiner **500**.  
 Halber, W. 372, 425, 457, 459, 474, 475, 476, 479, 481, 490, 494, **496**, **500**, **501**.  
 — und Amsel 466.  
 — und Hermann **500**.  
 — und Hirszfeld **500**.  
 — und Kaczynski 431.  
 — und Mydlarski 431, 441, 449, 455, **501**.  
 Halberstädter 529, 530, 539, 550, **650**.  
 Haldane 340, 343, 357, 358, 359.  
 — J. S. **364**.  
 Halke 525.  
 Hall 207, **259**, 300.  
 — M. C. **304**, **308**.  
 — — — und Cram, E. **304**.  
 — — — und Foster, W. D. **304**.  
 — — — und Hamilton, H. C. **304**.  
 — — — und Shillinger, J. E. **304**, **305**.  
 — — — and M. Wigdor **305**.  
 Hallauer 457.  
 Haller 354.  
 Halliday 92, **149**.  
 Hamburger, M. **498**.  
 Hamilton, H. C. **304**, 534, 535, 536, **650**.  
 Hanau 538.

Händel 607, 609, 627, **659**.  
 — und Steffenhagen 622.  
 — und Tadenuma 609, 640, **650**.  
 Hann, J. 313, **364**.  
 Hansemann, v. 518, 526, 534, 596, 633, 635, 636, 637, 643, **650**.  
 Hansen 683.  
 Hansom, K. B. and H. L. van Volkenberg **305**.  
 Happ 463, 466, **501**.  
 Hara und Kobayashi 433, **501**.  
 Harold, C. H. H. **718**.  
 — und Ward 699, 718.  
 Harper und Byron **501**.  
 Harris 50, 79, 80, 81, 124, **150, 259**.  
 Harrison, P. **716**.  
 Harvey und Acton 15, 56, **150**.  
 — Pirie 449.  
 Hasenkamp 7, **147**.  
 Hashimoto 345.  
 Hassall 279.  
 — A. **309**.  
 Hassel **649**.  
 — und Magnus 574.  
 Hasselbalch 348.  
 — K. A. **364**.  
 — und Lindhard 342, **364**.  
 Hassin, G. B. 207, 241, **256**.  
 — und Diamond 222, 227, 230, 231, 232, 233, 236.  
 — Diamond, Jadore B. 207.  
 Hata 130, **150**.  
 Haupt **718**.  
 — und Behaag 4, **150**.  
 Hauri 350.  
 — O. **364**.  
 Hausen, P. **718**.  
 Hauser und Merkel 167, 174.  
 Hausmann 347, **364**.  
 — und Loewy **364**.  
 Hawkins, Pherson und Howsat 530.  
 Hawley, J. B. **715**.  
 Haxthausen 538.  
 Hazen, A. **718**.  
 Heckenroth 11, **150**.  
 Hediger 331, 335.  
 — St. **364**.  
 Hedinger und Babler 567.  
 Hedry **650**.  
 Heese 371.  
 Hefen, v. 249, **259**.  
 Heger 361.  
 — und Lempen 333.  
 Hegler **260, 277**.  
 Hegner 560, **650**.  
 Heidenhain 37.  
 Heilmann, A. **718**.  
 Heimann 599, 626.  
 Heinz 664.

Heinz, R. **718**.  
 Heiß 192, 252, **259**.  
 Heißen 205, 221, **259**.  
 Hejg **260**.  
 Hektoen 373, 430, **501**.  
 Helbing **718**.  
 — und Bach 710, **718**.  
 Heller 49, 55, **150, 168, 234, 260**.  
 — und Bertarelli **150**.  
 — und Rothermund **150**.  
 — und Tomarkin 90, **150**.  
 Helman 13, 14, 18, 19, 23, 50, 128, **150, 151**.  
 — Semmer **151**.  
 Hempt 73, 76, 77, 81, 82, **151**.  
 Henderson 432, 448, **505**.  
 — und Haggard 340.  
 Henke 553, 583.  
 — und Schwarz 579, 580, **650**.  
 Henneberg, O. H. **259**.  
 Henneguy, L. F. **305**.  
 Henry 268, 282, 283, 295, 296.  
 — R. **308**.  
 Herbst 184, 185, 194, **260**.  
 Hérelle, de 594.  
 Hermann, R. **512**.  
 Herrick 171, 207, 227, **260**.  
 — und Janeway 207, **260**.  
 Herrmann 8, 21, 22, 60, 73, 81, 104, 123, 133, **151**.  
 Hertwig 23, 167, 633, 637.  
 — Richard **260**.  
 Herzheimer 342, **364**.  
 — H. 546, 579, **650**.  
 — und Reinke 565, 570, **650**.  
 Herzfeld und Klinger **650**.  
 Herzog 583.  
 Hess 323.  
 — V. F. **364**.  
 — und Unger 347.  
 Hesse 353, **364, 474**.  
 Hesser 430, **501**.  
 — Sixten **501**.  
 Hetzel **305**.  
 Heydenreich 96, 98, 105, **151, 501**.  
 Heydon und Murphy 432, **501**.  
 Heymann 59, 94, **151**.  
 Hientzsch 177, 178, 201, **260**.  
 Hieronymi 567, **650**.  
 Higier 99, 100, **151**.  
 Higley 430, 477.  
 — E. T. **497**.  
 Hilario 600, **650**.  
 Hilgers 668.  
 — W. E. **723**.  
 — und Lauter **718**.  
 — und Tietz **718**.  
 Hill 315, 316, 320, 321, **364**.  
 — und Campbell **364**.  
 — L. **364**.

Hilz, K. 296, 298, **305**.  
 Hirn, G. **723**.  
 Hirsch 207, **260**.  
 Hirschfeld, H. 527, 568, 573, 627, **650**.  
 — Hans und Hittmair 478.  
 — und Klinger 615.  
 Hirszfeld, L. 370, 371, 372, 373, 375, 402, 405, 406, 407, 409, 412, 413, 414, 416, 417, 419, 424, 425, 427, 428, 430, 432, 446, 456, 460, 462, 463, 466, 473, **496, 499, 500, 501**.  
 — Amsel und Halber **501**.  
 — Hanna und L. 428, 430, 431, 432, 434, 439, 442, 444, 448, **501**.  
 — und Halber **501**.  
 — und Hittmair **502**.  
 — und Przesmycki 456, **501**.  
 — und Seydel **501**.  
 — und Zborowski 422, 431, **502**.  
 — Hanna und L., und Brokman 378, 379, 382, 385, 388, 391, 392, 394, 395, 397, 398, 400, 402, 403, 405, 420, 424, 485, 489, **501**.  
 His 204, 208, 220, 221, 226, 234, 237, **260**.  
 Hiss 171.  
 Hittmair 478, **502**.  
 Hjortlund 189, 192, 195, 205, **260**.  
 Höber 457.  
 Hobert 348.  
 — H. **365**.  
 Hobmaier und Taube 290.  
 Hoche, O., und Moritsch 431, 478, **502**.  
 Hoffa 219.  
 Hoffmann, W. H. 270.  
 — und Guerra 284, **305**.  
 — Schreus und Zurhelle 545, **650**.  
 Hogg 267.  
 — I. **305**.  
 Högyes 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 19, 23, 24, 26, 48, 49, 51, 62, 65, 66, 73, 88, 108, 115, 125, 126, 129, 134, **151**.  
 Holländer, Eugen 567.  
 Holló und Weiß 339.  
 Holmes 525, **658**.  
 Holobut 83, **153**.  
 Holterbach **305**.  
 Homey 207.  
 Homma 640, **658**.  
 Hommon 704.  
 —, H. B. **725**.  
 Honey **264**.

- Hoobler **505**.  
 Hooker, A. H. **718**.  
 — und Anderson 372, 473, **502**.  
 Höpfner 180, 219, 226, 227, 233, **262**.  
 Höppli, R., und A. Kessler **305**.  
 Horand und Schleicher 571.  
 Horowitz-Wlassowa 90, **151**.  
 Horsley 115.  
 Hoshino **650**.  
 Hotta **658**.  
 — und Homma 640.  
 Houston 683, **718**.  
 — und Adams 683.  
 Hoven s. Van den Hoven.  
 Howard 211, 212, **260**, 585, **650**, 675, 682, 704.  
 — N. I. **718**, **719**.  
 Howsat 530.  
 Hoyberg 169, 180, 188, 192, 194, 195, 205, 240, 254, **260**.  
 Hübener, G. 461, 463, 464, **502**, **509**.  
 Hubeny 535, **650**.  
 Hubbard **505**.  
 Hübner 98, **151**, 171, 202, 208, 211, 212, 213, 222, **260**.  
 — und Pelser 96.  
 Huck 461, 463, 465, **500**.  
 — und Guthrie **502**.  
 — und Peyton **502**.  
 Hückels 267.  
 — B. L. **305**.  
 Huffman und Dade, Boise **305**.  
 Hühnermann und Deiter **719**.  
 Humble und Lush 280.  
 Hünnecker 709, **720**.  
 Huntemüller und Paderstein 711, **719**.  
 Hüssey 624.  
 Hutchinson 534.  
 — C. M. **719**.  
 Hutyra 143.  
 — F. v. und J. Marek 295, **305**.  
 Hyde 482, **502**.  
 — Roscoe, Q. **502**.  
 Ichikawa 538, 539, 540, 552, **660**.  
 — und Baum 552.  
 — und Kotzareff 548.  
 Ifland 173, 175, **260**.  
 Ilzhöfer 712, **719**.  
 Imamura 42.  
 — und Keisabura 46, 53, **151**.  
 — und Shinchoku 20, 54, **151**.  
 Imbeaux **719**.  
 Imhoff, K. 708, 710, **719**.  
 — und Saville 663, **719**.  
 Inamoto 581, 582, **649**.  
 Inotesti 330, **366**.  
 Iroy, A. C. **505**.  
 Isaacs, Rafael **502**.  
 Isabolinsky 92, 98, 126, **151**.  
 — und Zeitlin 65, **151**.  
 Isbéque, G. **305**.  
 Isch-Wall, P. **511**.  
 Ishido 347, **365**.  
 Ishikawa und Kingo **502**.  
 Israel 567.  
 Itchikawa 595, **650**.  
 — und Baum **650**.  
 — und Kotzareff **651**.  
 — Nakahara und Nivatoko **650**.  
 Iturbe, J. und Gonzalez 272, **305**.  
 Ivy **499**.  
 Iwanitzky-Wasilenko **502**.  
 Izquierdo 356, **365**.  
 Jackson, D. D. 40, **151**, 203, 207, **719**.  
 — und Leavitt **719**.  
 Jacobj 352, 354, 355.  
 — C. **365**.  
 Jaffé 538.  
 Jäger 599, **650**.  
 Jakobowitz **502**.  
 Jakson 694.  
 Janeway 171, 207, **260**.  
 Janowitz 533, **650**.  
 Jansky 428, 463, **502**.  
 — und Moss 371.  
 Janssen 177, **260**.  
 Jaquet 353, **365**.  
 Jastremsky 30, **151**.  
 Jeester 679.  
 Jelanski 431.  
 Jendrassik 227.  
 Jenes, Roby und Glynn **502**.  
 Jeney, v. 449, **502**.  
 Jensen 192, 195, 205, 254, **260**, 557, 570, 572, 573, 592, 604, 615, 619, **650**.  
 Jerdén, A. **719**.  
 Jervell, F. 375, 430, 448, 459, **502**.  
 Jessnitzer 221, **260**.  
 Jirnoff 19, **151**.  
 Joachimogln, G. **305**.  
 Joannovics 109, 110, **151**, 609, **650**.  
 Jobling 579, 583, 606, 619, **649**.  
 Jochmann 94, 95, 99, **152**.  
 Jodlbauer, A. 296, 297, 298.  
 — — und K. Hilz **305**.  
 Johannsen 409, 430, 448, 478.  
 — E. W. **502**.  
 Johné, A. 18, **152**, 172, 173, 177, **260**.  
 Johnson **656**, 708.  
 — A. 463.  
 — Alice **508**.  
 — G. A. **719**.  
 Johnston **505**.  
 Johnstone und Canning **502**.  
 Jong, Meyer, Martinsen **650**.  
 Jones 430, 460, **503**, **508**.  
 Jonescu 40, **144**.  
 — -Mihaiesti 90, **145**.  
 Jong 536.  
 — D. A. de 166—170, 190, 194, 215, 216, **260**, 282, **305**.  
 Jonsson 430, 448, **503**.  
 Joos, E. **364**.  
 Jordan 544, **650**.  
 — und Thieme 525.  
 Jores 537.  
 Jorstadt **650**.  
 Joest, E. 287, 288, **305**.  
 — — und W. Felber **305**.  
 Jöster **719**.  
 Jötten 676, **719**.  
 Jourdanet 356, **365**.  
 Joy 456.  
 Innak 177, 192, 199, 249, **260**.  
 Jung, G. 580, 583, **651**.  
 Jürgens 559.  
 Kaczkowski 425, 456, 463, **496**.  
 Kaczynski 431, 479, **503**.  
 Kadisch, E. 671, **717**.  
 Kagaw **651**.  
 Kahn 207, 242, **260**.  
 — und Ottenberg **503**.  
 Kalisky **507**.  
 Kallmann 193, **260**.  
 Kamekura 602, **651**.  
 Kamensky, S. **305**.  
 Kaminer 600.  
 — Gisa 611, 612, 613, 614, **649**, **651**.  
 — und Morgenstern **651**.  
 Kammann 695, 697, **719**, **720**.  
 — und Keim **719**.  
 Kanematsu **658**.  
 —, Sugiura, Miller und Noges 608.  
 Kanter, H. **305**.  
 Kapfberger 18, 23, 50, 126 bis 128, **155**, **158**.  
 Käppel 189.  
 Karlinski 662, **719**.  
 Karlowski 5, 17, **152**, **157**.  
 Karsner 430.  
 — und Koeckert **503**.  
 Kashiwaga 549.  
 Kassovitch 431.  
 Kassowitz 468, 484.  
 Katib 4.  
 Katsurada 566.

- Kauffmann 576.  
 — F. **651**.  
 Kaufhack 460.  
 Kaufmann 663.  
 Kausch **719**.  
 Kawaiishi und Furuhashi 433,  
**503**.  
 Kazama 543, **651**.  
 Kehrler, J. K. W. **305**.  
 Keilty, Rob. A. 174, 207, 240,  
**260**.  
 Keim, P. **719, 720**.  
 Keisaburo 46, 53, **151**.  
 Keiser, K. 680, **720**.  
 Keim 710.  
 Keller **153, 298**.  
 — und Clairmont 12, 14, 15,  
 24, 41.  
 Kelling 522, 523, **651**.  
 Kelting 680, 681, **720**.  
 Kengi **658**.  
 Kenneway 340, 343, **364, 535,**  
 536, 544, 545, 546, 547,  
 548, **651, 652**.  
 Kenzi 640.  
 Kepinow 622, **651**.  
 Kesawa, Pai 83, **147**.  
 Kessler, A. **305**.  
 Kestner 327, 328, 331, 342,  
 343, 345, 348.  
 — O. **365**.  
 — — Dammeyer, Peemöller,  
 Liebeschütz-Plaut **365**.  
 Ketterer 449.  
 — -Steffan 430.  
 Keukenschrijzer, N. C. **305**.  
 Keyner 377, **503**.  
 Keysser 32, **152, 559, 560,**  
 561, 562, 579, 593, 620,  
**651**.  
 Khouri, A. 270, **305**.  
 Kienle 694, **720**.  
 Kilgore, Liu-Hua 432, **503**.  
 Kimura **651**.  
 King, H. H. 671, **720**.  
 Kingo **502**.  
 Kinoshita 548, 549.  
 Kirihara 378, 379, 382, 385,  
 388, 390, 391, 392, 393,  
 394, 395, 397, 398, 399,  
 400, 402, 403, 414, 417,  
 448.  
 — und Haku 432, 433, **503**.  
 — Shinicki **503**.  
 Kirchner 115, **152, 224**.  
 Kishi 378, 380, 383, 386, 389,  
 391, 392, 393, 394, 395,  
 397, 398, 399, 400, 402,  
 403, 405, 432, 433, 444,  
 445, **499, 503**.  
 — Takayoshi **503**.  
 Kisker **720**.  
 Kisskalt 680, 694, **720**.  
 Kister, J. 712, **720**.  
 Kitain 627, **651**.  
 Kitt, Th. 131, **152, 284, 285,**  
 286, **305**.  
 Klaatsch 425, 449, 454.  
 Klein 463, 465, **497, 586**.  
 — und Lang 362, **365**.  
 — und Osthoff 430, 438, 451,  
**503**.  
 Klie, W. **720**.  
 Kliem **155**.  
 — und Kapfberger 23, 50,  
 126, 128.  
 Klinger **503**.  
 Kligler 460.  
 Kline 463.  
 — Ecker und Young **503**.  
 Klinge 549, **648**.  
 Klinger 615, **650**.  
 Klobb, H. E. v. 267, **306**.  
 Klopisch 567.  
 Klopsch 173.  
 Klopstock 461.  
 Klose und Vogt 570.  
 Klump 43, **158**.  
 Kluschke, A. **307**.  
 Kluth 678, **720**.  
 Knack 103, 104, **152**.  
 Kneschke 347, **365**.  
 Knoche, W. 317, 324,  
**365**.  
 Knoll, W. **260, 314, 315, 326,**  
 341, 358, **365**.  
 Knoote, F. M. 295.  
 Knorr, Hans 180, 208, 211,  
 212, 216, 217, 219, 220,  
 222, 223, 226, 228, 231,  
**260**.  
 Kobayashi 279, 433, 448,  
**501**.  
 Kocewaloff (s. a. Kozewaloff)  
 5, 6, **152**.  
 Koch 95.  
 — J. 4, 5, 7, 18, 26, 27, 92,  
 97, 99, 100, 102, 103, 107,  
 128, **152**.  
 — — und Rissling 37, 38, 40,  
**152**.  
 — R. **720**.  
 — Robert 662.  
 Koeckert **503**.  
 Kofoid und Barber 290.  
 Koegel 285, 297.  
 Koeggel, A. 266.  
 Köhler, H. 245, **260, 721**.  
 Kok 602, 624, 625, **651**.  
 Kolb 189, 533.  
 Kolcow 481.  
 Kolhörster, W. 323, **365**.  
 Kolle und Caan 630, **651**.  
 Kollert 629.  
 Kolmer 324, **364, 503**.  
 — und Matsumoto **503**.  
 — und Trist 473, 503.  
 Kolzoff 416, **503**.  
 Kon, Yutaka **651**.  
 Kondo 83, 87, 131, **152**.  
 König, J. **720**.  
 — und Hünneheimer 709, **720**.  
 Koenigsfeld 19, 20, 58, **152,**  
 349, **365, 621, 622, 651**.  
 — und Prausnitz 583, **651**.  
 Konradi 8, 9, 21, 22, 23, 49,  
 51, 53, 59, 134, **152**.  
 Kopaczewski **651**.  
 Koppe, J. G. 267, **306, 322**.  
 Koppitz 22, **152**.  
 Kopsch 569, **651**.  
 Korányi 327, 333, 334, **365**.  
 Korentschewsky 599, 600,  
**651**.  
 Koritschoner **651**.  
 — und Morgenstern **651**.  
 — und Schweinburg 109, **152**.  
 Korn, O. 706, **716**.  
 — und Kammann 697, **720**.  
 Kormikow **503**.  
 Korthoff **503**.  
 Korteweg 206.  
 Kostorzewski 83, 90, 91, **153**.  
 Kothmann 609, 611, **652**.  
 Kotzareff 548, **651**.  
 — und Mosier 547, **651**.  
 Kotzenberg **652**.  
 Kouwenaar, W. **306**.  
 Kowalewski 105, **153, 279**.  
 Kozewaloff (s. a. Kocewaloff)  
 32, 33, 90, 94.  
 Kozewalow 95, 100, 105, **153**.  
 Krajicek **153**.  
 — und Schern 134.  
 Krajuschkina (Kraiouchkine)  
 14, 18, 83, 88, 99, **153**.  
 Kranepuhl **720**.  
 Kraneveld, F. C. **306**.  
 Krasnitski 15, 80, 86, **153**.  
 Kratschmer 662, **720**.  
 Kratz 208, 215, 221, 223, 226,  
 233, 234, 239, **260**.  
 Kraus 4, 5, 6, 12, 14, 15, 18,  
 24, 41, 44, 45, 46, 47, 58,  
 59, 61, 83, 85, 87, 88, 90,  
 95, 100, 125, **153**.  
 — R. 585, 652.  
 — und Barbara **153**.  
 — v. Eisler und Fukuhara  
**153**.  
 — und Fukuhara 19, 25, **153**.  
 — Gerlach und Schweinburg  
**153**.  
 — und Graff **652**.  
 — Graff und Ranzi **652**.  
 — und Holobut **153**.  
 — Keller und Clairmont **153**.  
 — und Kreissl 83, 86, **153**.  
 — und Maresch 88, **153**.  
 — und Michalka **153**.  
 — Ranzi und Ehrlich **652**.  
 Kraus und Takaki 90, **153**.  
 Krause **720**.  
 Krehbiel 608.  
 Kreissl 83, 86, **153**.

- Krikorian 79, **163**.  
 Kritschevsky **164**.  
 v. Krogh 37.  
 — und Mentz **153**.  
 Kronecker 354, 355, 361.  
 Krönig und Paul 664, **720**.  
 Kross 602, 628, **652**.  
 Krotkina 548, 550, **652**.  
 Krumwiede und Mann 92, **154**.  
 Kruse **503**.  
 Kubanyi 487, **503**.  
 Kuchenbecker 534, **652**.  
 Küchenmeister 194.  
 — und Foerster 172.  
 — und Zürn 172, **261**.  
 Kuczynski 617, **652**.  
 Kühn, P. 175, 188, 190, 287, **288, 306**.  
 Kühne 92, 98, **154**.  
 Küntzel, O. 536, **652**.  
 Kuppelmayr 178, **261**.  
 Küppers **720**.  
 Kupzis 709, **720**.  
 Kurpuweit 698, **720**.  
 Kürsteiner 324, **365**.  
 Kurtzahn 618.  
 Küttner 468.  
 Kvenberg **510**.  
 Kyrle 548, 550, **652**.
- Lacassagne und Samssonow **652**.  
 Lacey **504**.  
 Lachowiecky 481.  
 Laffont, G. **306**.  
 — und Ganjoux 467, **504**.  
 La Fosse 23.  
 Lake, G. C. **306**.  
 Lamb, Alb. R. **261**.  
 — und Huebner 171.  
 Lambert 42, **163**.  
 Lamer **504**.  
 Lamson, P. D. **306**.  
 — — — und A. J. Mc. Lean **306**.  
 Lamy **511**.  
 Lancera (s. a. Leuzara) 478, 481.  
 Landsteiner 370, 371, 372, 424, 425, 456, 457, 458, 460, 461, 462, 463, 465, 477, 490.  
 — K. **500, 503, 504, 544, 654**.  
 — und Miller 425, 427, 455, **504**.  
 — und van der Scheer 473, 474, **504**.  
 — Van der Scheer und Witt **504**.  
 — und Witt 462, 464, 465.  
 Lang **365, 362, 573, 652**.  
 Lange 610, **652, 657**.  
 Langelier, W. F. **715**.
- Langenbeck, v. 567.  
 Langer 550, 551, **646, 667, 671, 676**.  
 — und Hektoen 373.  
 — H. **720**.  
 Langerhans 173, 218, **261**.  
 Langlois, J. P. et L. Binet 361, **365**.  
 Langrock **497**.  
 Lapointe 531, **654**.  
 Lapponi 18, **154**.  
 Laquer 325, 338, 348.  
 — Fr. **365**.  
 Lasnitzki, A. 615, 639, 640, 643, 644, **645, 652**.  
 Lathorp (s. a. das folgende) 597, 602.  
 Lathrop und Loeb 602, **652**.  
 Lattes, L. 369, 370, 373, 374, 407, 417, 457, 460, 463, **504, 505**.  
 — und Cavazutti 463, 464, **504**.  
 — und Mino 465.  
 Laubender, W. 341, 344, 345, 362, 363, **365**.  
 Laumaunier **505**.  
 Lauter **718**.  
 Lauterborn 602, **652**.  
 Laveran 12, 99, 126, **147, 154**.  
 Lavergne, P. de **306**.  
 — et de Vezeaux **306**.  
 Lazarevic und Zborowski 468, **505**.  
 Lazarus-Barlow 532, **652**.  
 Learmouth 378, 379, 381, 384, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 403, 405, 417, **505**.  
 Leavitt **719**.  
 Lebailly 567.  
 Le Bassle (s. a. Le Rasle) 472.  
 Lebell **159**.  
 — und Veseco 12, 126, **154**.  
 Lebert **261**.  
 Leboeuf und Roubon 460.  
 Lebsche **657**.  
 Lecene und Legros 519.  
 Lecha-Marzo y Piga **505**.  
 Leclainche **156**.  
 — und Morel 17, **154**.  
 Lecloux 549, 623, **652**.  
 Lederer 602, **652**.  
 Lee **652**.  
 — Fukada und Kinoshita 549.  
 Leeb 289.  
 Leen 207, **261**.  
 Leew, F. **306**.  
 Le Fèvre de Arric 49, **146**.  
 Leger 176.  
 Legroux 54, **154**.  
 Lehmann 339.  
 Leichtentritt **154**.
- Leidy, Jos. 184, **261**.  
 Leisen **720**.  
 Leisering 188, 190, **261**.  
 Leishman 44.  
 Leistikow 194, 195, **261**.  
 Leitch 536, 537, 541, 543, 545, 548, 549, 603, **652**.  
 — und Kenneway 535, 545, **652**.  
 Leitz 245.  
 Lempen 333.  
 Lenshock, J. A. und Zilp, P. **306**.  
 Lentz 31, 32, 39, **154**.  
 Leopold **653**.  
 — und Sanfelice 565.  
 Lepp 55, 82, 83, **144**.  
 Le Rasle **497**.  
 Leroux 543, 547, **657**.  
 — und Simard **652**.  
 Lesieur 52, **154**.  
 Lett 599, **652**.  
 Letton **720**.  
 Leuckart, R. 167, 168, 171, 175, 177, 185, 187, 190, 194, 199, 215, 216, **261, 268, 270, 272, 273, 275, 276, 277, 281, 294, 306**.  
 Leuenberger **652**.  
 Leuenburger 534.  
 Leuzara 439, 478, 481.  
 Levaditi 36, 39, 42, 44, 45, 46, **154**.  
 — und Doerr 35.  
 — und Nicolau **154**.  
 — Nicolau und Schön **154**.  
 Levin, C. 579.  
 — — und Meidner 629.  
 — J. 573, 605, 606, 607, 627, 632, **652**.  
 — und Sittenfeld 597, **653**.  
 Levine, Michael 486, 573, **653**.  
 — und Segall **505**.  
 Levoux und Simand 604.  
 Levy 409.  
 — Fr. 633, 636, **653**.  
 Lewin 483, 487, 616.  
 — C. 619, 620, 621, 628, **653**.  
 — — und Meidner **653**.  
 — Ph. und Mabee **505**.  
 Lewinstein, G. **365**.  
 — und Schroetter, v. 345.  
 Lewis, T. 683.  
 — und Henderson 432, 448, **505**.  
 Lewy 368.  
 Leyden, v. 565.  
 Leyer **261**.  
 Li-Chen-Pien 460, 461, **505**.  
 Li-Chi-Pan 432, **505**.  
 Liang 429, 432, 443, 463.  
 — Backiang **505**.  
 Licht **159**.  
 Liebeschütz-Plaut **365**.



Liebesny, P. 331, **365**.  
 Liepmann 553.  
 Liljestrand und Stenström  
**365**, 341.  
 Lillie 633.  
 Limmer **306**.  
 Lin-Heng-Wang 432.  
 — und Wang 448.  
 — -Hua 432.  
 Lindberger 430.  
 Lindemann **505**.  
 Linden, v. 298, **306**.  
 Lindhard 342.  
 Lindner, H. **725**.  
 Link, E. **721**.  
 — und Schober **721**.  
 Linke 318, 319, 322.  
 Linné 269.  
 Linstow, v. 567.  
 Lintz, William 171, 207, 227,  
 241, **261**, **264**.  
 Lipowski 237, 241, **261**.  
 Lippmann 326, 356, 357, **365**.  
 Lipschütz 541, 543, 544, 549,  
 550, 551, **655**, 689.  
 — und Pentimalli 627.  
 Lisi **306**.  
 Little 604, **653**, **659**.  
 Ljachovetzky **505**.  
 Llambias und Brachetto-  
 Brian 584, **653**.  
 Loeb 618, 621, **660**.  
 — J. 633.  
 — Leo 553, 583, 597, 601,  
**649**, **652**, **653**.  
 — — und Fleisher **653**.  
 — — und Ishii **653**.  
 — — und Lathorp 597, 602.  
 — — und Leopold **653**.  
 Lockhead **647**.  
 Lode, A. 668, **721**.  
 Löhlein 605, **653**.  
 Lohse 204, 213, 221, **261**.  
 Loos 206.  
 Looss 278, 279.  
 — A. **306**, **307**.  
 London **154**.  
 Loeper, Turpin und Zizine  
 600, 601, **653**.  
 Loren 709.  
 Löte, v. 8, 12, **154**.  
 Loudon, Julian 571, 572.  
 Lowden 34, 35, 39, **164**.  
 Löwenhardt **154**.  
 Löwenstein **653**.  
 Löwenthal, K. 544, **653**.  
 Loewy 324, 325, 326, 327,  
 328, 329, 332, 333, 334,  
 335, 337, 338, 340, 341,  
 344, 348, 351, 354, 355,  
 358, 359, **364**, **366**, **365**.  
 — und Dorno **365**.  
 — und Förster **365**.  
 — und Knoll **365**.  
 — und Mayer **365**.

Loewy und Plesch **365**.  
 — und Richter 349, **365**.  
 — und Schrötter **365**.  
 — A. 311, 312, 315, 320, 323,  
 324.  
 Lubarsch 518, 519, 553, 555,  
 616, 627, **653**.  
 Lubinski 90, 92, 95, 97, 98,  
 100, **145**, **154**.  
 — Herbert und Prausnitz,  
 Carl I.  
 Lübke **261**.  
 Lucas-Dearning-Hoobler **505**.  
 Ludwig, F. 199, 610, 611,  
**653**.  
 Lühe, M. **307**.  
 Lui und Wang **505**.  
 Luker **653**, 570.  
 Lülke 194.  
 Lumsden **721**.  
 Lunckenbein 620.  
 Lüscher, E. 328, 331, **365**.  
 Lush 280.  
 Lutz, A. 268, 273, 282, 283,  
**307**.  
 Luzzatti 30, 31, **154**, **156**.  
 Lynch **505**, 597.  
 Lyon 130, **148**.  
  
**Maas**, Arnold 176, 177.  
 Maase und Zondek 212, 213,  
 221, 222, 225, 227, 236,  
 239, **261**.  
 Mabee, J. **505**.  
 McConnel 376, 430, 432, 443,  
 448, **510**, **653**.  
 McCormack, James M. 571,  
 572.  
 McCullock, Lucia 572.  
 McDowell und Gubhard **498**,  
**505**.  
 McEnery, Joy und Pechan  
 456, **499**, **505**.  
 MacFadyen, Allan und Row-  
 land 49.  
 McFarland und McConnell  
**653**.  
 McGinns 207, **261**.  
 Mackenzie, G. **505**.  
 McLean, A. J. **306**.  
 Maclean 683.  
 MacNeal 39, **155**.  
 MacNerthney 241.  
 — J. B. und McNerthney,  
 W. B. 207, 261.  
 McNerthney, W. B. **261**.  
 McQuarrie 467, 472.  
 — Irvine **505**.  
 McVail, J. B. **310**.  
 Magee **721**.  
 Magendie und Breshet 2.  
 Magnus, W. 573, 574, **649**,  
**653**.  
 Mahir, Oskar 192, **261**.  
 Mahnert 639, **653**.

Maisin 624, 545, 576, **654**,  
**655**.  
 — und Masse 551, 552, **654**.  
 — und Picard 543, **654**.  
 — und de Smedt **654**.  
 — und Sturm **654**.  
 Mallory 34.  
 Malpighi 267.  
 Maltaner und Johnston **505**.  
 Mandl und Singer **654**.  
 — und Stöhr 543, 548, 607,  
**654**.  
 Manegold 189.  
 Mangin 560, **649**.  
 Mann 28, 35, 37, 90, 92,  
**145**, **154**.  
 Manoiloff, O. **505**.  
 Manouélian 37, 40, **155**.  
 — u. Viala 4, 35, **155**.  
 Mansfeld 327, 350.  
 Manuila 430, 431, 440, **505**.  
 — und Popoviciu 448, **505**.  
 Marchand 555, 566.  
 Marcialis **505**.  
 Marek, J. 268, 271, 286, 287,  
 288, 289, 290, 295, 296,  
 297, **305**, **307**.  
 Maresch 88, **153**.  
 Marie 6, 12, 16, 21, 23, 52,  
 56, 83, 85, 86, 87, 88, 91,  
 122, 128, **155**.  
 — Clunet und Raulot-La-  
 pointe 531, **654**.  
 Marini **505**.  
 Marino Cuco **146**.  
 Marioni 604.  
 Marjo **505**.  
 Markley 481.  
 Marras 126, **155**.  
 Marsh 580, **649**.  
 — und Wülker **654**.  
 Martin 460.  
 — und Darre 460.  
 — und Roचाix **505**.  
 Martineau 536, **650**.  
 Marx, K. F. H. 2, 14, 15, 18,  
 52, 54, 115, 128, **155**.  
 Masse 551, 552, **654**.  
 Massing **721**.  
 Materna 570.  
 Mathes 204, 208, 224, 225,  
 226, **261**.  
 Mathews 633.  
 Matsubara 433.  
 Matsuda **506**.  
 Matsumoto **503**.  
 Mattei di 8, 16, **155**.  
 Matthes 212, 221.  
 Matubara **506**.  
 Maurer 234, **261**.  
 Mauriac, Bonnard und Ser-  
 vantie 639, 640, **654**.  
 Maury, Dabney H. **715**.  
 May 282.  
 — P. **721**.

- Mayer 333, 355, **365**.  
 — A. **506**.  
 Mazzei 52, **155**.  
 Meakins 331, 332.  
 Meerburg **500**.  
 Mehlis, C. F. S. 268, 277, **307**.  
 Meidner, S. 627, 629, **653**.  
 Melcher und Klaatsch 425.  
 Melleney 463.  
 Mellersh und Fussel 207, **261**.  
 Melli 143, **145**.  
 Meltzer 533.  
 Mendel 374, 411, 412, 416, 418.  
 — und Engel 640.  
 Mendel-Osborne 609.  
 Mendelsohn und Aller G. Ellis **654**.  
 Mendlovicz 466.  
 Mendlowicz 492, **509**.  
 Menecier 7.  
 Ménetrier 539, 541, 542, 550, 606, **654**.  
 — und Derville 543, **654**.  
 — Peyron und Surmont **654**.  
 Menger, E. F. **497**.  
 Mentz **153**.  
 Menzel **261**.  
 Mercier 597, 627, **647**.  
 — und Lebailly 567.  
 Mercur und Barach 171, 207, **261**.  
 Merkel 167, 173, 174.  
 — G. v. 241, 242, 243, 244, **261**.  
 Mertens 541, 550, 551, 595, **654**.  
 — und Döderlein **654**.  
 Messerschmidt 694, 695, 706.  
 — Th. **721**.  
 Messner 189.  
 Metcalf, Leonard 680, **715**.  
 Metschnikoff 180, **261**.  
 Meyenburg, H. v. **654**.  
 — — und Wereschinski 520, 521, 522.  
 Meyer 327, **650**.  
 — und Franzen 44.  
 — und Martineau 536.  
 — und Ziskoven **506**.  
 — A. E. 330.  
 — C. F. **365**.  
 — H. 313, **365**.  
 — J. 207, 227, **262**.  
 — J. R. and S. B. Pessoa **307**.  
 — Paula 572, 573, 574, 579.  
 — Robert 616.  
 — Selma **155**.  
 Michaelis-Lehmann 339.  
 Michalka 47, 90, **153**.  
 Michin **155**.  
 Michon, P. **506**.  
 Mieder 707, 709, **721**.  
 Mießner 23, 50, 126, 128, **155**.  
 — und Baars 131, **155**.  
 — Klicm und Kapfberger **155**.  
 Mihaiesti 90, **145**.  
 — Jonesco **511**.  
 Mikoletzky 167, 191, 241, **262**.  
 Miller 425, 427, 455, 567, 608, **658**.  
 — Ph. **504**.  
 Millikan, R. A. 323, **365**.  
 Minami 638, 639, **654**, **659**.  
 Minkevic **721**.  
 Mino, P. 376, 378, 380, 382, 385, 386, 389, 391, 392, 393, 394, 395, 397, 398, 399, 400, 402, 403, 405, 420, 431, 448, 460, 461, 463, 464, 465, **506**.  
 — und Canaperia **506**.  
 — und Garlasco **506**.  
 Mirolubowa 19, **158**.  
 Mironescu, Th. 45, 58, 97, 100, **144**, **156**.  
 — und Stefaney 478, **506**.  
 Mitchell, G. **721**.  
 Mitomo 433, **506**.  
 Miyahara 570.  
 Miyaji 433, **506**.  
 Mizutani 608, **654**.  
 Moll, E. **364**.  
 Möller 536, 542, 547, **645**, **654**.  
 — E. 544.  
 Mom, C. P. **716**.  
 Monod 571.  
 Montgomerie, R. F. **307**.  
 Monti **721**.  
 Moog, R. **365**.  
 Moon 34, 41, 42, 92, **156**, **654**.  
 Moraes **654**.  
 — Sarmento 533.  
 Morawitz 327.  
 — P. **365**.  
 Morax 711, **721**.  
 Morel 17, **154**.  
 — Ch. **307**.  
 Moreschi **506**, 607, 610, 619, 620.  
 — und Apolant 621.  
 Morgan 416, 485, 486, 487, 636.  
 Morgenroth 370, 455, 456, **499**.  
 — und Bieling 491.  
 Morgenstern 613, **651**.  
 Mori, Purpura und Roskin 572.  
 Morison 80, **156**.  
 Moritsch, Paul 431, 478, 487, **502**, **507**.  
 Moritsch und Neumüller **507**.  
 Morpurgo 330, **365**.  
 — und Donati 597, **654**.  
 Morris 578, 579, **654**.  
 Morsier **651**.  
 Morson 622, **660**.  
 Morton 624, 625, **655**.  
 Morzowa **647**.  
 Moser 705.  
 Moses 90, **156**.  
 Mosler u. Peiper 233, **262**.  
 Moss 371, 430, **507**.  
 Mossier 547.  
 Mosso 351, 352, 356, **365**.  
 — und Galeotti **366**.  
 Mottram, J. C. 613, 614, 625, **654**.  
 — und Cramer **654**.  
 Moussu und Henry 268, 282, 283, 295, 296.  
 — G. **307**, **308**.  
 — et R. Moussu **307**.  
 — R. **307**.  
 Mouzou **507**.  
 Moyer und S. Fleisher 597, 604.  
 Mukerji, A. K. **302**, **303**.  
 Mukoyama, F. **307** 281.  
 Müller 128, 184, 189, 324, 325, 326, 337, 354, 358, **366**, 425, 562, **646**, **654**, **666**, **724**.  
 — Alex. 705.  
 — J. **307**.  
 Munk 226, 241, **262**.  
 Münzberg 100, 128, **156**.  
 Münzner 640, **659**.  
 — und Rupp 548, **654**.  
 Murayama 540, **660**.  
 Murillo 83, **156**.  
 Murri 99, **156**.  
 Murphy 432, **501**, 557, 558, 581, 582, 624, 626, 629, **654**, **657**.  
 — und Landsteiner 544, **654**.  
 — und Maisin 551, 552, **655**.  
 — Maisin und Sturm **655**.  
 — und Morton 625, **655**.  
 — und Nakahara 629, **655**.  
 — Nakahara und Sturm 625, **655**.  
 — und Sturm 557.  
 — und Tailor 629.  
 Murray 541, 545, 548, 552, 597, 619, 625, **655**.  
 — und Woglom 549, **655**.  
 Muzio 19, **146**.  
 Mydlarski 431, 441, 449, 455.  
 — J. **501**.  
 Nachtigall 711, **721**.  
 Nadporoschsky **262**.  
 Nagy 27, **156**, **655**.  
 Nakahara 622, 624, 625—629, **650**, **655**.  
 Nakahara, und Murphy **655**.

- Nakajima 433, **507**.  
 Nakamura 546, **655**.  
 Nakao, H. 327, 350, **366**.  
 Nanba 460, **507**.  
 Narat 546, **655**.  
 Nassauer 533, **655**.  
 Nassetti 564, **655**.  
 Nassy und Winkel 50, 53, **156**.  
 Nather 563, 564, 621, **655**.  
 — und Orator 613, **655**.  
 Naunyn 202.  
 Nedrigailoff und Ostryanin  
 105, **156**.  
 — und Sawtschenko 90, **156**.  
 Negelein 638, 640, 641, **655**,  
**659**.  
 Nègre 607.  
 Negri, Adelchi 3, 28, 29, 30,  
 31, 34, 38, 39, 40, **156**.  
 — -Luzzani **156**.  
 Neisser, M. **721**.  
 Nélis 27, **149**.  
 Ness, v., v. Alstynne und  
 Beebe 609, **655**.  
 Netter **507**.  
 Neuberg und Wolff 637.  
 Neumann 287.  
 — und Mironescu 45, 58, **156**.  
 — E. **364**.  
 Neumüller, H. **507**.  
 Neuschloss 639, **655**.  
 Neve 530, **655**.  
 Nevermann 244, **262**.  
 — -Beyer **156**.  
 Neveu-Lemaire 277.  
 Nevinsky 213, 217, **262**.  
 Newsom 4, **156**.  
 Nicholson 554.  
 Nicolai, F. **721**.  
 Nicolas 22, 23, 25, **147**.  
 Nicolau 45, **154**.  
 — und Schoen 35.  
 Nicolle, Ch. 59, **156**.  
 — und Burnet 16, **156**.  
 — und Chaltiel 22, **156**.  
 Nicolas **156**.  
 Nigg-Clare 732, 490, **507**.  
 Nikitin 127, **156**.  
 Nikolajewa 83, 85, 86, 87,  
**156**.  
 Nikolay 669.  
 Ninomiya 432, 433, 445, **507**.  
 — Furuhashi und Kishi 444.  
 — Yoshitige **507**.  
 Nissen 662, 666.  
 — F. **721**.  
 Nissl 231.  
 Nitsch 14, 15, 20, 46, 107, **156**.  
 Nivatoko **650**.  
 Nocard 16, 18, 22, 23, **162**.  
 — und Leclainche **156**.  
 — und Roux 127.  
 — — und Bardach **157**.  
 Nodproschky 212.  
 Noël **714**.  
 Noges 608.  
 Noguchi 43, 44, **157**.  
 Nöller, W. 268, 269, 271, 275,  
 276, 277, 278, 280, 281,  
 283, 287, 289, 290, 293,  
 295, 296, 297, 298, 299,  
 300, 301, **307**.  
 — — A. Kluschke und F.  
 Schmid **307**.  
 — W. und K. Sprehn 272,  
**307**.  
 Nonne 180, 219.  
 — und Hoepfner 226, 227,  
 233, **262**.  
 Nordmann, v. 268.  
 Nörr 292, **307**.  
 Northrop, John H. und  
 Freud **507**.  
 Novell 585, **655**.  
 Novi 99, 126, **157**.  
 — und Calabrese 49.  
 — und Poppi 12, 126, **157**.  
 Novotny 681, 713, **721**.  
 Noyer 643, **658**.  
 Nürnberger **507**.  
 Nutt 534.  
 —, Beattie und Pye-Smith  
**655**.  
 Nuzum 571, 572, 592, **655**.  
 Nyiri 639, **645**.  
 Nyland 94, **157**.  
 Nystedt **262**.  
 Ochsner **655**.  
 —, Alton, E. **498**.  
 Oechsner 372.  
 Oczesalski 95, 100, **150**.  
 Odhner, T. **307**.  
 O'Donovan 535, **655**.  
 Offenbacher 184.  
 Offenberg **157**.  
 Offenburg 126.  
 Ogawa 549.  
 Oguchi 557, **655**.  
 Ohashi 8, **157**.  
 Ohira 23, **157**.  
 Ohling, H. 298, **308**.  
 Ohlmüller 668, 694, **721**.  
 — und Spitta **721**.  
 Ohnesorg 420.  
 Ohnesorge, V. 466, 472, **507**.  
 Ohno 538, 552, **660**.  
 Okamoto 638, **655**.  
 Olin Deibert **497**.  
 Olpp, J. **308**.  
 Olshausen 565.  
 Olson **721**.  
 Olszewski, W. 711, **721**.  
 — und Köhler **721**.  
 Olt, A., und A. Ströse **308**.  
 Opalka 173, 238, 240, 252,  
**262**.  
 Opel 292, **308**.  
 Opie 212, **262**.  
 Opitz 599, 626, **655**.  
 Oppenheim, F. 418.  
 — und Voigt 419, **507**.  
 Oppenheimer 533, 534, **655**.  
 Oppermann, Th. **308**.  
 Orator 613, **655**.  
 Orłowsky 128.  
 Ornstein, G. 674, 694, 713,  
**722**.  
 Oertel 170, 225, 570.  
 Orth 275, 276, 280, 281, 518,  
 526, 530, 531, 555, 570,  
 620, 636, 637, **656**.  
 — und Blumenthal 586.  
 — und C. Sprehn **308**.  
 Osborne 609.  
 Oser und Pribram **656**.  
 Oshida 62, 73, **157**.  
 Osler 207, 240, 629.  
 Ossipow, 218, **262**.  
 Osten, V. **308**.  
 Ostermann **157**.  
 Ostertag, R. v. 141, **157**, 166,  
 167, 174, 175, 176, 177,  
 188, 189, 193, 195, 200,  
 202, 203, 205, 206, 207,  
 218, 251, 252, 253, **262**,  
**308**.  
 Osthoff, H. 430, 438, 451,  
**503**.  
 Ostrgranin 105, **156**.  
 Ott, E. 710, **722**.  
 Otten 290.  
 Ottenberg, R. 373, 378, 381,  
 384, 387, 390, 392, 393,  
 394, 395, 397, 398, 400,  
 402, 403, 404, 408, 430,  
 446, 451, 463, 472, **503**,  
**507**.  
 — und Epstein **507**.  
 — und Friedman **507**.  
 — Friedman und Kalisky  
**507**.  
 — und Alice Johnson 463,  
**508**.  
 — Steffa und Bernstein 429.  
 — und Thalhimer **507**.  
 Oettinger **507**.  
 Owen, Richard 166, **262**.  
 Oyamada 433, **508**.  
 Paal 430.  
 Pace 5, 11, 19, 22, 23, **157**.  
 Packard 171, 207, **262**.  
 Paderstein 711, **719**, **722**.  
 Pagenstecher 168, 194, 217,  
**262**.  
 Paget 203.  
 Paget, James und Owen 166.  
 Pagnier **497**.  
 Pallas, P. S. **308**.  
 Palm, A. **308**.  
 Palmirski 100.  
 — und Karłowski 5, 17, **157**.  
 Platauf 21, 100, 101, 102,  
**157**.

- Pampoukis 22, **157**.  
 Panisset und Dischamps 19, **157**.  
 — und Verge 121, **157**, **508**.  
 Papacostas 19, **162**.  
 Papamarku 94, 95, 100, 105, 112, **157**.  
 Parke, Davis 80.  
 Parker 207, **262**.  
 Parodi 541, 547, 548, 550, 601, **656**.  
 Parr 431.  
 Pasenal, W. 432.  
 Passey 545, **656**.  
 — und Carter-Braine **656**.  
 — und Woodhouse 610, **656**.  
 Pasteur 2, 3, 7, 13, 14, 16, 19, 20, 21, 37, 50, 51, 61, 62, 63, 65, 66, 70, 81, 93, 99, 106, 108, 115, 125, 127, 128, **157**, **158**.  
 — Chamberland und Roux **158**.  
 Pataki 290.  
 Patterson **512**.  
 Patzewitsch und Mirolebowa **158**.  
 Paul, Th. 480, 664, **720**.  
 — und Schweinburg 38.  
 Paun 189, **262**.  
 Pawlow 494.  
 Pearce 571, 606, 611, **646**.  
 — und Brown **656**.  
 — Gould 599.  
 Pech 356.  
 Pechan 456.  
 Pechon **505**.  
 Pecker 669, **722**.  
 Peehaus **499**.  
 Peemöller **365**.  
 Peiper 208, 225, 233, 234, **262**.  
 Peirer **158**.  
 Pekin 452.  
 Pélassier **508**.  
 — und Schneider 472.  
 Peller 605, **656**.  
 Pelser 97, 111, 112, 113, 114.  
 Pentimalli 565, 581, 582, 584, 587, 627, **656**.  
 Pereira da Silva **158**.  
 Pericand 295.  
 Péricand, H. **308**.  
 Perlmann **366**.  
 Perroncito, E. 295, **308**, **508**.  
 Peset und Tomas **508**.  
 Pessel 463, **500**.  
 Pessoa, S. B. **307**.  
 Peters 189.  
 Petit 545, 550, **656**.  
 Petroff  
 Petropawlowski 175.  
 Petry 637.  
 Pettenkofer 700, 705.  
 Peyre 543, 547, **657**.  
 Peyron **654**, 656.  
 Peyton **502**.  
 Peyton Rous 544, 579, 580, 581, 587.  
 Pfeiffer 682.  
 — und Adler 350.  
 — A. 105, **158**.  
 — O. **722**.  
 — R. 89.  
 Pfeil 7, 57, 60, **158**.  
 Pfeiler 83, **158**.  
 — und Kapfberger 18, 128, **158**.  
 — und Klump 43, **158**.  
 Pfeilschmidt 94, **158**.  
 Pflaumer 620.  
 Phelps, E. B. 693, **722**.  
 Pherson 530.  
 Phillips 66, 67, 68, 81, **158**.  
 — und Fermi 124.  
 Phisalix 12, 54, 88, 89, **158**.  
 Piana, G. P. 277, **308**.  
 Picard 543, **654**.  
 Piccaluga **656**.  
 Pick und Hashimoto 345.  
 Pickhan 52, **656**.  
 Piette 519, **656**.  
 Piga **505**.  
 Pilman, E. C. **512**.  
 Pincussen, L. 346, 347, 349, **366**.  
 Pinto, J. L. **722**.  
 Pinzani 33, **158**.  
 — und Pirone 32.  
 Pirié, H. 432, 449, **508**.  
 Pirl 194, 195, **262**.  
 Pirone 32, **158**.  
 Pistudi, Alberte 467, 472, **508**  
 Pitulescu 109, **145**.  
 Pitzewitsch und Mirolubowa 19.  
 Plantureux 54, 105, **159**, 131.  
 Plaut **365**.  
 Plaut und Wilbrand 342, **366**.  
 Plesch 324, **365**.  
 Plüss, H. 378, 379, 382, 384, 385, 388, 390, 392, 394, 395, 397, 398, 399, 400, 402, 403, 405, 430, **508**.  
 — und Staquet 376.  
 Podwysotszky 40, **159**, 527, **656**.  
 Poirier 279.  
 Pokschischewsky 128, **159**.  
 Poleff **159**.  
 Poletini 543, 552, **656**.  
 Poll **656**.  
 Pollitzer **508**.  
 — und Rapisardi **508**.  
 Ponomares, A. **263**.  
 — und Savelier 174, 176.  
 Poor 99, **163**, **159**.  
 — und Friedmann 83, **159**.  
 Poor und Lambert 42.  
 — und Steinhardt **159**.  
 Popescu-Inotesti 330.  
 — — und Gabriel **366**.  
 Popoviciu **505**, **508**.  
 — und Manuila 440, 448.  
 Poppi 12, 18, 19, 99, 126, **157**, **159**.  
 Porges und Adlersberg 357, **366**.  
 Porsche 33, 39, **145**.  
 Porter, A. 278, **308**.  
 Posner 638, **659**.  
 Pott, Percival 535, 603.  
 Pratt 207, **262**.  
 Prausnitz, Carl I. 92, **159**, 583, **651**.  
 Pressler 253, **262**.  
 Pribram **656**.  
 — und Oster 629.  
 — und Pulay 109, **159**.  
 Price-Jones **508**.  
 Prietsch **308**.  
 Prime 629.  
 Proescher 15, 38, 66, 81, **159**.  
 Proskauer, B. 184, 208, 222, **262**, 662, **717**.  
 Protopopoff 66, 81, 128.  
 Proust 116.  
 Prowazek, v. 38.  
 Przesmycki, F. 456, 484, **501**, **508**.  
 Prym 168, 169, 171, 172, 219, 222, 227, **262**.  
 — und Proskauer 208.  
 Pühr 550.  
 Pulay 109, **159**.  
 Puntoni 11, 13, 18, 53, 58, 78, 79, 81, 132, **159**.  
 Pupoviciu 431.  
 Purdy **722**.  
 Purpura 572, **656**.  
 Puscariu 69, 70, 106, 107, **159**.  
 — und Lebell **159**.  
 Puter **656**.  
 Putter 212, 227, **262**.  
 Pye-Smith 535, **655**.  
 Quaink 671, **722**.  
 Quast 95, 100, **159**.  
 — und Licht **159**.  
 Raamsdonk, v. **511**.  
 Raebiger 188, 190, 191, **263**.  
 Rabieaux 22, **159**.  
 — und Conte 127.  
 Race, J. **722**.  
 Radomno **263**.  
 Rahé 609.  
 Rahmet 23, **159**.  
 Raillet 166, 268, 295, 296.  
 — A., Moussu, G. et A. Henry **308**.  
 Railliet 176, 263, 280, 282, 283.

- Rainer **364**.  
 Raju, V. G. 680, 684, **722**.  
 Ramon y Cajal 27, 37.  
 — y Cajal und Dalmacco Garcia **160**.  
 Randier 699, **722**.  
 Ransohoff 628, **656**.  
 Ransom, B. H. 166, 175, 176, 203, 207, 253, **263**.  
 — and M. C. Hall **308**.  
 Ranzi **652**.  
 Rapisardi **508**.  
 Rappaport 231.  
 Raschig 693.  
 Raschke 178, **263**.  
 Rasle, le (s. a. Le Bassle) **497**.  
 Rasser 672, **722**.  
 Râth, C. 575, 576, 592, 593, **656**.  
 — Binz 592.  
 Ratner 468.  
 Raulot-Lapointe 531, **654**.  
 Ravenna 288, **308**.  
 Raynaud 128.  
 Read 683.  
 Rech und Wöhlisch 467, 420, **508**.  
 Redfield 331, 332.  
 Reed, J. G. **308**.  
 Reeding 547, 549, **656**.  
 Regand 567.  
 Rehaag 4.  
 Rehn **160**.  
 — und Danysz 48.  
 Reich, A. **722**.  
 Reichart 592.  
 Reichel **160**, 324, **364**.  
 — und Schneider 128, **160**.  
 Reichert 245, 575, 576, **656**.  
 Reichle **722**.  
 — und Weldert **722**.  
 Reichsgesundheitsblatt (Bd. 21, S. 505) **160**.  
 Reinke, Fr. 519, 522, 565, 570, **650**, **656**.  
 Reinwald 372.  
 Reissmann 244, 246, **263**.  
 Reitman und Dudgeon 460.  
 Reitner 494.  
 Remlinger 5, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 34, 45, 46, 47, 48, 50, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 60, 64, 68, 73, 81, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 134, 107, 111, 122, 128, **160**, **161**.  
 — und Bailly **161**.  
 — und Riffat Bey 45, **161**.  
 Remy, E. 694, **724**.  
 Renaud 608.  
 Rendu 95, 107, **161**.  
 Rengger 337, 356.  
 — und Perlmann **366**.  
 Repetto 19, 83, 84, 88, 128, **161**, **162**.  
 Reuter 180, 235, **263**.  
 Reye 208, 227.  
 Reynes 599.  
 Rhein 676, **722**.  
 Rhoden 327.  
 Rhodenburg 568.  
 Ribaucourt, E. de **302**.  
 Ribbert 516, 517, 524, 632, 633, **656**.  
 Rich, E. D. **722**.  
 — F. A. und Downing 482.  
 Richartz **508**.  
 Richter, L. 349, **365**, 460, 461, **497**, **508**.  
 Rideal, S. 699, **722**.  
 — und E. Rideal **723**.  
 Riechelmann **722**.  
 Rietz 430.  
 Rievel 177.  
 Riffat Bey 45, **161**.  
 Rimpler **263**.  
 Risquez, J. R. **308**.  
 Rissling 37, 38, 40, **152**, 188, **263**.  
 Rist 484.  
 Rivolta 278.  
 Rizzatti 431, **508**.  
 Rob 207.  
 Roberts jr., H. N. **723**.  
 Robertson 460, 572, **656**.  
 — und Bennett **656**.  
 — und Burnett 600.  
 — Brown und Simpson **508**.  
 — und Rous **508**.  
 Robin 232.  
 Roby **502**.  
 Rochaix 19, 53, **162**, **505**.  
 — und Durand 108, **162**.  
 — und Papacostas **162**.  
 Rodet **162**.  
 — und Galavielle 53, 83, **162**.  
 Roffo 604, **656**.  
 — und Lynch 597.  
 Roger **508**.  
 Rohden und Baumann (s. a. Rhoden) 348.  
 Rohdenberg **508**.  
 Rohdenburg (s. a. Rhodenburg) **646**.  
 — und Bullock **656**.  
 — Bullock und Johnson **656**.  
 Röhlich 697, **725**.  
 Rohrer, Fr. 335, **366**.  
 Röhler **716**.  
 Romagnoli, M. 295, **308**.  
 Romanowitsch 171, 180, 181, 182, 183, 221, 225, 239, 241, **263**.  
 Romanowsky 29.  
 Romme **656**.  
 Roncali 565, **657**.  
 Rondoni 622, 640, **657**.  
 Roscoe, O. Hyde **502**.  
 Rosenberger, R. C. **308**.  
 Rosenthal 600, 607, **649**.  
 Rösgen 679, **723**.  
 Rosin, A. 345, **366**.  
 Roskin 572.  
 Rosenbohm 645.  
 Ross **657**.  
 — G. A. Park **723**.  
 — H. C. 537.  
 Rössle **656**.  
 Rostock 609.  
 Rostoski 533.  
 — Saupe und Schmorl **657**.  
 Roth 240.  
 Rothermund **150**.  
 Rothmann 349, 350, **366**.  
 Roubon 460.  
 Rous **508**, 544, 584, 585, 607, 628, **657**.  
 — und Lange 610, **657**.  
 — und Murphy 557, 581, 582, **657**.  
 — Murphy und Tytler **657**.  
 — und Robertson 460.  
 — s. a. Peyton.  
 Roussy **657**.  
 — Leroux und Peyre 545, 547, **657**.  
 Roux 3, 9, 21, 23, 53, 99, 127, **157**, **158**, **162**, 491, 519.  
 — und Chantemesse 12.  
 — und Nocard 22, **162**.  
 Rowland 49.  
 Rubner, M. **723**.  
 Rudnew 240.  
 Rudolph 278.  
 Rudolphi 277.  
 Ruette 298.  
 Ruffer 115.  
 Rupp 548, 640, **654**.  
 Ruppanner, E. 328, **366**.  
 Rupprecht 208, 220, 221, 224, 233, 238, **263**.  
 Rushton **723**.  
 Russ 618, 622, 624, 625, **647**, **660**.  
 Russell 543, 544, 545, 627, **657**, 553.  
 Russo, Travali 16, 23, 123, 126, **145**, **146**.  
 Ruys **723**.  
 Ryder 207, **264**.  
 Ryffel **366**.  
 — und Douglas 338.  
 Sabarthez 107.  
 Sachs 92, **149**.  
 — und Takenomata 551, **657**.  
 — Weil und Klopstock 461.  
 — H. 630, **657**.  
 Sahli 357.  
 Saito, S. **308**.  
 Salkowski 705.  
 Salomon 17, 19, **162**.  
 Salus, G. und Hirn **723**.  
 Salzer 171, 207, 227, 230, **263**.

- Sambon **657**.  
 Samson **308**.  
 Samssonow **648, 652**.  
 Samtleben **723**.  
 Sanches 460.  
 Sandford 430, **449, 508, 509**.  
 Sanfelice 31, **162, 555, 565**.  
 Sangiorgi **162**.  
 Sano 608, **657**.  
 Sarmiento Moracs 533.  
 Satta 90, **147**.  
 Sauerbruch und Lebsche **657**.  
 Saul 566.  
 Saube **657**.  
 — und Schmorl 533.  
 Saussure 354.  
 Savelier 174, 176.  
 — F. **263**.  
 Saville, Ch. 663, **719, 723**.  
 Sawatejff 8, **162, 164**.  
 Sawtschenko 90, **156**.  
 Saxl 206, **263**.  
 Saxon 600, 607, 609, 658.  
 Schade 188, **263**.  
 Schaffer 27, 31, **162**.  
 Schäffer 267.  
 Schaper, A. 268, 280, 286, 288, 289, **308, 309**.  
 Schattock 370.  
 Scheidt 422.  
 Schellenberg, A. **309**.  
 Schermer **309**.  
 Schern 130, 134, **162**.  
 Schiamow und Jelanski 431.  
 Schiche, W. **309**.  
 Schick 368, 478, 479, 484, 883.  
 Schiemann 58, **162**.  
 Schiemenz 710.  
 Schiff, F. 368, 369, 371, 372, 417, 419, 431, 448, 463, 466, 488, **496, 509**.  
 — und Adelsberger 425, 473, 474, **509**.  
 — und Brahn 473.  
 — und Hübener 464, **509**.  
 — und Kline 463.  
 — und Mendlovicz 466, 492, **509**.  
 — und Ziegler 419, 430, 431, 478, **509**.  
 Schiffmann 39, **162**.  
 Schilling 713.  
 — F. H. **723**.  
 Schillinger, J. E., s. Shillinger.  
 Schirokogoroff 527, **657**.  
 Schlegel 193, **263, 282, 284, 309**.  
 Schleicher 571, **657**.  
 Schleip 208, 211, 226, **263**.  
 Schlossmann 44.  
 Schmid 297, 298, 300, **365**.  
 — F. **307, 309**.  
 Schmidt 206, 267, **309**.  
 Schmidt J. 174.  
 — Ludwig **309**.  
 — Otto **309, 566**.  
 — P. J. Ponomares, A. und F. Savellier **263**.  
 — R. 632.  
 — -Rimpler 234, **263**.  
 Schmiedhoffer 143, **162**.  
 Schmincke 525, 533, 538.  
 Schmorl 533, 575, **657**.  
 Schneider 128, 160, 337, 340, 420, 431, 472, **509**.  
 — E. C. **366**.  
 — Georg Heinrich **509**.  
 — P. **509**.  
 Schnürer 83, 128, 131, 132, **162**.  
 Schober **721**.  
 Schoen 35, **154**.  
 Schönborn 171, 208, 211, 220, 222, 226, 237, 241, 242, **263, 525**.  
 Schöne 620.  
 — E. **723**.  
 Schöning 130, **162**.  
 Schöppler 525.  
 Schorr, J. 291, 294, **309**.  
 Schreus 545, **650**.  
 Schreyer 200.  
 Schroetter, H. v. 345, 355, 358, 359, 360, **364, 365, 366**.  
 Schubert v. 348, **366**.  
 Schüder 15, 45, 115, 142, **162, 662, 723**.  
 Schükri und Spatz 28, 39, **163**.  
 Schülle **263**.  
 Schuller 244.  
 Schultz **509**.  
 Schultzer, P. 347, **366**.  
 Schuhmacher 698, **723**.  
 Schumacher, J. 572, **657**.  
 Schumann 199.  
 Schuster, H. 637, 643.  
 Schütz, F. 419, 449, **723**.  
 — und Steffen 430.  
 — und Wöhlisch 430, 477, 480, **509**.  
 Schütze **509**.  
 Schwarz 84, **163, 509, 526, 570, 579, 580, 584, 585, 650, 657, 706, 723**.  
 — B. **657**.  
 — E. **657**.  
 — und Henke 583.  
 Schwarzbach 678.  
 — R. **723, 163**.  
 Schweinburg 38, 59, 75, 94, 95, 97, 100, 102, 106, 108, 109, **153**.  
 Schwerin **657**.  
 Scott, M. J. 536, 592, 622, 624, 625, 630, **647, 657**.  
 — und Russ 618.  
 Secher 528, 532, 576, **657**.  
 Seedorf 541, 542, 606, 657.  
 Seel 548, **657**.  
 Segall **505**.  
 Seifert 167, 208, 268.  
 — Otto 185, **263**.  
 Seiffert 618, 621, 622, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, **659**.  
 Seiichi Jagi **309**.  
 Seligmann, E. 711, **723**.  
 — und Ditthorn 699, **723**.  
 Selter, H. 668, **723**.  
 — und Hilgers **723**.  
 Sommer **151**.  
 Sempé **715**.  
 Semple 79, 83, **163**.  
 Senevet, C. **309**.  
 Serger 676, **723**.  
 Servantiè **309, 640, 654**.  
 Senki-Enzel **309**.  
 Seydel, J. 468, 483, 488, **501**.  
 Seymour 207, 242.  
 — Malcolm **263**.  
 Shallock **510**.  
 Shawari **510**.  
 Sheather, A. L. **309**.  
 Shillinger, J. E. **304, 305**.  
 Shinchoku 20, 54, **151**.  
 Shirai 433, **510, 657**.  
 — und Oguchi 557.  
 Shirlaw 599, **657**.  
 Shirnoff 48, **163**.  
 Sicard 207, **264**.  
 Sickenberger 663, **723**.  
 — und Kaufmann 663.  
 Sienczewski 133, **163**.  
 Sierp **723**.  
 Sierra, J. M. Romeo **309**.  
 Silberstein, A. 525, 640.  
 Silva, Pereira da 77, 81, 83, 86.  
 Simard 604, **652**.  
 Simici 88, **145**.  
 Simmonds 208, 222, 225, **264**.  
 Simon 93, 99, 100, 110, 111, 112, 113, 114, **163, 657, 708**.  
 — und Wirbel 213, **264**.  
 Simour, G. W. **723**.  
 Simpson **508, 580, 649**.  
 Sindoni 44, **146**.  
 Singer **654**.  
 Siperstein und Kvenberg **510**.  
 Siracusa **510**.  
 Sittenfeld 597, **653**.  
 Siwarzof 585.  
 Sixten **501**.  
 Skoczynsky 609, **647**.  
 Skschivan 95, **147**.  
 Slosse **645, 657**.  
 — und Bayet 534.  
 Slye, Maud 597, 598, 602, **657, 658**.

- Slye, M., Holmes und Wells 525, **568**.  
 — und Wells 598.  
 Slyke van 339.  
 Smedt, de **654**.  
 Smith 573.  
 — und Magnus 573, 574.  
 — und Maisin 576.  
 — E. A. **500**.  
 — Erwin 572, 573.  
 — — F. **658**.  
 — — — Brown und Townsend **658**.  
 — Pye **655**.  
 — Th. 701.  
 Smyth jr, C. M. **723**.  
 Snyder, Laurence H. 378, 380, 381, 383, 384, 386, 387, 389, 390, 391, 393, 394, 395, 397, 398, 399, 400, 402, 403, 404, 417, 429, 430, 432, 451, **510**.  
 Sodero, G. 287, **309**.  
 Sokoloff, N. W. 372, **510**, 628.  
 Solbrig 699, **724**.  
 Somerset 566, **647**.  
 Somervell 332, 357, **366**.  
 Sonne, C. 319, **366**.  
 — und Schultzer 347.  
 Soudakewitsch 216, **264**.  
 Southam und Wilson 536, **658**.  
 Sparrow 492.  
 Spatz 28, 39, **163**.  
 Spengler, Carl 314.  
 Spillner 676, 696, 701, 704, **724**.  
 Spindler 466, **496**.  
 Spinola 282, 289.  
 Spitta, O. 671, 676, 694, 698, 704, 705, **721**, **724**.  
 — und Weldert 697, **724**.  
 Splittberger 681.  
 Splittgerber **724**.  
 Sprehn 272, 273.  
 — C. **308**.  
 — K. **307**.  
 Springborn 696, **724**.  
 Springfeld 701, **716**.  
 Ssinitzin, D. 268, 273, 282, 283, **309**.  
 Stahl und Warburg **658**.  
 Stahr 526, 528, 529, 530, 532, 537, 553, 576, 595, 607, **658**.  
 Stammler 620.  
 Staquet, J. 376, 378, 380, 383, 386, 389, 391, 392, 396, 397, 398, 400, 402, 403, 405, 430, 467, **510**.  
 — und Dossena 420.  
 Stargardt **658**.  
 Stäubli 166, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 180, 185, 187, 188, 190, 193, 194, 195, 202, 204, 205, 208, 209, 210, 212, 213, 215, 217, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 233, 234, 235, 240, **264**, 328, 333, **366**.  
 Steenstrup 268.  
 Stefanay, S. 478, **506**.  
 Stefanescu 40, **163**.  
 Steffan, P. 429, 430, 446, 449, 450, 452, 453, 454, 510.  
 Steffenhagen 622, 627, **659**, **724**.  
 Steinhardt 42, 46, **159**.  
 — Poor und Lambert **163**.  
 Stenström 341.  
 Stern 351, 352, 482.  
 — E. **366**.  
 Sternburg, A. 546, 634, 658, **658**.  
 Sterwood und Baumgarten 492.  
 Stetkiewicz, St. 425, **510**.  
 — und Wachler 456.  
 Stevenel, M. **309**.  
 Steyrer 171, 206, 212, 213, 220, 227, **264**.  
 Sticker 554, 559, **658**.  
 Stieve 527, 528, **658**.  
 — und Keysser 562.  
 Stiles, Ch. W. **309**.  
 — Ch. W., and A. Hassall 279, **309**.  
 Stilller 482.  
 Stilling 598.  
 Stoeber 537.  
 Stoddart 695, **724**.  
 Stödter **264**.  
 Stöhr 543, 548, 607, 627, **654**.  
 Stokes, W., und Hachtel 666, **724**.  
 Stoltzenberg, H. und Stoltzenberg-Bergius **658**.  
 Strandgaard 567.  
 Stransky 242.  
 Strassmann, J. **510**.  
 Straszynski, A. 479, 480, **510**.  
 Stratz 449.  
 Straub, W. 208, **309**.  
 Strauch 563, **658**.  
 Strauss 184, 212, 219, 221, 226, 236, 237, 238, 242, 264.  
 — O. 605, **658**.  
 Streng 431, **510**.  
 Stroebel 167, 174, 183, 184.  
 Ströbel 239, **264**.  
 Strohl **366**.  
 Stroese, A. 188, 194, 215, **264**, **308**.  
 Stuart und Krikorian **163**.  
 Stuber 482.  
 Stürli 370, 430, 463, **498**.  
 Sturm 557, 624, 625, **654**, **655**.  
 Stutzer 33, 38, **163**.  
 Sucker, W. 430, 449, 463, **510**.  
 Sugiura 608, 643.  
 — und Benedict 607, 608, **658**.  
 — Kanematsu, Miller, Noyes und Falk **658**.  
 Süpfle 666.  
 — und Müller **724**.  
 Sura **164**.  
 Surmont **654**.  
 Süsskind 177, 178, **264**.  
 Sutin **164**.  
 Suzuki **660**.  
 — und Mirayama 540.  
 Sweet 607.  
 — Corson-White und Saxon 600, 609, **658**.  
 Synura 668.  
 Szekei 111.  
 Szilagyi 51.  
 Szymanowski 456.  
 — und Sienczewski 133, **163**.  
 — Stetkiewitz und Wachler 425, **510**.  
 Tadenuma 607, 609, 640, **650**.  
 — Kenzi, Hotta und Homma **658**.  
 Tailor 629.  
 — H. F. **310**.  
 Takaki 59, 90, **153**.  
 Takanouchi **511**.  
 Takasaka, T. **310**.  
 Takayoshi **503**.  
 — Kishi **499**.  
 Takenomata 551, **657**.  
 Takeuchi 332, 355, **366**.  
 Talasescu 19, 52, 134, **145**.  
 Tanakamaru 38, **163**.  
 Tängel 173.  
 Tardieu 116.  
 Taube 290.  
 Tauschwitz 570.  
 Taylor, E. **724**.  
 Tebbutt 432, **510**.  
 — und McConnel 376, 430, 432, 443, 448, **510**.  
 Teetz **264**.  
 — und Cunnersdorf 194.  
 Tempel 194, 195, 253, **264**.  
 Tenbroeck und Bauer 468.  
 Teodorascu 73, 81.  
 Teutschländer 523, 536, 541, 543, 544, 545, 547, 550, 558, 559, 565, 567, 581, 582, 583, 584, 586, 587, 590, 591, 593, 637, **658**, **659**.  
 — Bierich, Piette und Anders 519.  
 — und Münzner **659**.  
 — und Reeding 547.  
 — und Rous 585.  
 — -Schuster 643, **659**.

- Teutschländer, Werner und Uhlenhuth **659**.  
 Thalhimer **507**.  
 Thamhayn 116.  
 Thayer 208.  
 — und Brown 207, **264**.  
 Theilhaber **659**.  
 Theis und Benedict 608, **659**.  
 Theodorasco **163**.  
 Theriault 704.  
 — E. J. **725**.  
 Thiem, G. **724**.  
 Thieme 525.  
 Thienel, M. 300, **310**.  
 Thiersch 529.  
 Thiéry 599.  
 Thiesing 698, **724**.  
 Thilenius 315.  
 Thomas 268, 272, 275, 283.  
 — A. P. **310**.  
 — P. **310**.  
 Thompson 207.  
 — Lawrence 460, **496**.  
 Thornbury 207, 240.  
 Threch, J. C. **724**.  
 — und Beale **724**.  
 Thumm 694, **724**.  
 Tiemann-Gärtner 705, **724**.  
 Tiesenhausen 519.  
 Tietz 668.  
 —, L. **718**.  
 Tillman 701.  
 Tillmans, J. 694, **724**.  
 Tissot **364**.  
 Tizzoni 52, 84, 85, 87, **163**.  
 — und Bongiovanni 48, **163**.  
 — und Centanni 134, **163**.  
 — und Schwarz **163**.  
 Toda **511**.  
 Todd 460.  
 — und White **511**.  
 Togunova **511**.  
 Toinon **500**.  
 Toki **511**.  
 Tomarkin 90, **150**.  
 Tomas **508**.  
 Tomaszewski 529.  
 Tonin 126, **163**.  
 Topley 368.  
 Torii 433.  
 Townsend, C. O. 572, **658**.  
 Traube 662, 670.  
 — -Lode 662.  
 — M. **724**.  
 Trauner 347.  
 Travali, Russo 16. 23, **145**, **146**.  
 Trawlos 472, **511**.  
 Tresh und Beale 709.  
 Trist 473, **503**.  
 Troisier und Wolf 607, **659**.  
 Truffi 550, **659**.  
 Trümpy 321.  
 Tschida 378, 380, 383, 386, 389, 391, 392, 393, 394, 395, 397, 398, 399, 400, 402, 403, 405.  
 Tschihatschew 11.  
 Tsutsui 540, **659**.  
 Turner 238, 240, **264**.  
 Turpin 600, 601, 653.  
 Tytler 581, 582, **657**, **659**.  
 Tyzzer 597, **659**.  
 — und Honey 207, **264**.  
 — und Little **659**.  
 Ubbels 189, **264**.  
 Uffelmann 705.  
 Uffreduzzi 12, 23, 99, 126, **146**.  
 Uhlenhuth 558, 583, 602, 616, 618, 622, **659**, **660**, 694.  
 — -Dold **724**.  
 — Händel und Steffenhagen 627, **659**.  
 — und Remy **724**.  
 — und Seiffert 618, 621, 622, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, **659**.  
 — und Weidanz 602, 618.  
 Ullmann **310**.  
 Ulsamer, Otto 661, 703, 711, 712, **725**.  
 Umehara 538, **659**.  
 Umeno 130.  
 — und Doi 129, 130, 132, **164**.  
 Unger 347, **511**.  
 Unna 35.  
 Upcott **511**.  
 Ushakow, Sawatezew, Sura, Sutin und Kritschewsky **164**.  
 Utenkow 17, **164**.  
 Utrobin 168, 169, **264**.  
 Uyemura 570.  
 Vacek, T. 355, **366**.  
 Vail, I. B. Mc. **303**.  
 Valerio (s. a. Galli) 16, 22, 189, **259**, **304**.  
 Vallée 52, **164**.  
 Vallman 472.  
 Valmade **500**.  
 Vance und Ryder 207, **264**.  
 Van Cott und Lintz 207, 241, **264**.  
 Van Gehuchten und Nélis 27, **149**.  
 Van Genderen 82, 95, 100, 105, 106, 112, 113.  
 — — und van den Hoven **150**.  
 Van Gieson 35.  
 Van den Hoven 100, **150**.  
 Van der Scheer 473, 474, **504**.  
 — — — und Cooke 483.  
 Vansteenberghe 50.  
 Vasiliu 19, **145**, **647**.  
 Veelken 199, 244, **264**.  
 Veiel 204, 237, **264**.  
 Verdier **511**.  
 Verge 121, **157**, **508**.  
 Verhoef 432, 444, **496**, **511**.  
 Versé 555, **659**.  
 Verzar 428, 431, **511**.  
 — Fr. und Weszczky 414, 430, 431, 437, 438, 448, **511**.  
 Vesesco 12, 126, **154**.  
 Veste, di 45, 46, **164**.  
 — — und Zagari 24, 25, **164**.  
 Vezeaux, de **306**.  
 Viala 4, 35, 40, 50, 51, **155**, **164**.  
 Viale 343, 344.  
 — G. **366**.  
 Vierteljahrsschrift f. öffentl. Gesundheitspflege (Suppl. z. Bd. 42 u. 43. 1909/10, S. 735) **724**.  
 Vincent 316, 317, **366**, **511**.  
 Violle, H. **725**.  
 Virchow, R. 168, 171, 172, 185, 187, 188, 190, 194, 215, 225, **264**, 516, 517, 524, 525, 633.  
 — -Robin 232.  
 Vogel 194.  
 — Julius 168, **264**.  
 — R. **310**.  
 — W. L. **511**.  
 Vogt 321, 570.  
 — A. **366**.  
 — O. 231.  
 Voigt, R. 418, 419, 431, **507**.  
 Voisin 297.  
 Vojtech 31, **164**.  
 Volkenberg, H. L. van **305**.  
 Volkmann, v. 535, **659**.  
 Vollmar 679, **725**.  
 Volpino 23, 34, 35, 38, 41, 44, 45, 60, **145**, **164**.  
 Vorländer 624, 625, 628, 629, **659**.  
 Vorschütz, I. **511**.  
 Vorze, Loren R. 709, **725**.  
 Wacher **648**.  
 Wachler 425, 456.  
 — B. **510**.  
 Wacker 549.  
 — und Schmincke 533, 538.  
 Wade 432, 448, **497**, 571, 606.  
 Wagenhals 704.  
 — Theriault und Hommon **725**.  
 Wagner 240, 419, 431, 439, **511**.  
 — O. 301.  
 Waibl 204.  
 Waigl 203, 204.  
 Walch **511**.  
 Walden **725**.  
 Waldmann, G. 282, **310**, **725**.



- Walker und Wittingham 600, **659**.  
 Wall, P. **511**.  
 Wallace 694.  
 Walravens 432, **497**.  
 Wang 448, **505**.  
 Warburg 327.  
 — O. **366**, 524, 609, 617, 634, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, **658**, **659**.  
 — — und Minami **659**.  
 — — Posener und Negelein **659**.  
 — Wind und Negelein 640 **641**, **659**.  
 Ward 699.  
 — A. R. **718**.  
 — H. B., and Whipple, G. Ch. **310**.  
 — R. G. **310**.  
 Waring, F. H. **715**, **725**.  
 Warrington 695, **725**.  
 Warrens **511**.  
 Warrington 705.  
 — Yorke **511**.  
 Warthin **659**.  
 Warthlin 598.  
 Wasilenko **502**.  
 Wasiliewski und Wülken 569, **659**.  
 Wassermann, Fritz 217, **264**.  
 Wassing und v. Raamsdonk **511**.  
 Waterman, N. 608, 617, 634, 635, 639, 643, 644, **659**.  
 Watson 34, 40, **164**.  
 Wauschkuhn 48, 51, 124, **164**.  
 Weart, Warrens und Ames **511**.  
 Weber 348, **366**.  
 — H. 356, **366**, **725**.  
 Webster 483.  
 — und Topley 368.  
 Wedd, Morson und Russ 622, **660**.  
 Wedemann **725**.  
 Wederinkow **310**.  
 Weichardt, W. 363, **366**, **511**, 620, 631, 671, 684, 711.  
 — — und Lindner **725**.  
 — und Ulsamer 703, 712, **725**.  
 — und Wolff 671, 676, 684, **725**.  
 Weidanz 602, 618.  
 Weigert 632, 633.  
 Weil 459, 461, 607, 628, 632, **660**.  
 — und Braun 461.  
 — und Rist 484.  
 — E. und Isch-Wall **511**.  
 — — und Lamy **511**.  
 Weinberg 290.  
 — und Jonesco Mihaiesti **511**.  
 Weinland 268, 271, 272, 275, 283, 289, **302**.  
 — D. F. **310**.  
 — E., und Th. v. Brand **310**.  
 Weise 533.  
 Weiß 339.  
 Weitzner, Göza **512**.  
 Weldert 682.  
 — R. 697, **722**, **724**, **725**.  
 — und Bürger **725**.  
 — und Röhlich 697, **725**.  
 Wells 525, 598, **658**, **660**.  
 — H. S. **310**.  
 Weltmann 620, 628.  
 Wenderoth 226, 242, **264**.  
 Wendt 238, **265**.  
 Werbeschriften (Chlorator, Bamag-Mequin, Agwa) **725**.  
 Wereschinsky 521, 522, **660**.  
 Werneburg 194, **265**.  
 Werner 559, 566, 637.  
 — und Uhlenhuth **660**.  
 — Heinrich 238, **265**.  
 — R. **659**.  
 Wesenberg, G. 671, 676, **725**.  
 Weszczky 405, 414, 430, 431, 437, 438, 448, **511**, **512**.  
 Wherry und Eiken 568.  
 Whipple, G. Ch. **310**.  
 White **511**, 600, 607, 609, 621, **658**, **660**.  
 — Corson, Loeb und Fleisher **660**.  
 — und Loeb 618.  
 — Ch. P. 538.  
 Wickel, P. **310**.  
 Widal, Abrami und Brulé **512**.  
 Wiechmann, E., und Hermann **512**.  
 — und Paul 430, 480.  
 Wiedemann 671.  
 Wigand, A. 322, 323, 324, **366**.  
 Wigdor, M. 305.  
 Wignell 534.  
 Wilbrand 342, **366**.  
 Wildner, Ernst 472, **512**.  
 Wilhelmi 547, 548, 668.  
 — I. **725**.  
 — Marga **647**.  
 Williams **164**, 207, 238, 240, **265**.  
 — und Lowden 34, 35, 39, **164**.  
 — und Patterson **512**.  
 — und Pilman **512**.  
 Wilmer Allen 472, **512**.  
 Wilms 518.  
 Wilson 536, **658**.  
 — und Read 683.  
 Wiltshire **512**.  
 Wind 640, 641, **659**, **660**.  
 Winkel 50, 53, **156**, 245.  
 Winogradsky 695, **725**.  
 Winternitz, W. 320, **360**, 538.  
 Winterstein 340.  
 Wirbel 213, **264**.  
 Wirth, F. **310**.  
 Witebsky 476.  
 Witherington und Bigelow 130, **164**.  
 Witt, Dan H. **504**.  
 — H. 462, 464, 465.  
 Wittingham 600, **659**.  
 Witzell 189.  
 Witzleben, v. 548, 640, **660**.  
 Wlassowa 90, **151**.  
 Woglom 549, 619, **655**, **660**.  
 Wohl **164**, 207, **265**.  
 Wöhlisch, E. 420, 430, 467, 477, 480, **508**, **509**, **512**.  
 Wolf 607, **659**.  
 — Maurice **660**.  
 — — und Handel 607.  
 Wolfe 693.  
 Wolfer 362.  
 Wolff 224, **265**, 637, 671, 676, 684.  
 — E. **512**.  
 — J. 533.  
 — Jacob **660**.  
 — M. **725**.  
 Wolffhügel 168, 199, **310**.  
 Wood **265**, **660**, 676.  
 — und Curtis **660**.  
 — und Herxheimer 579.  
 — C. B. **725**.  
 — Henry 202, 203.  
 Woodhouse 610, **656**.  
 Wooley 568.  
 Wright 22, **147**, 564.  
 Wülken 569.  
 Wülker **654**, **659**.  
 Wyrsikowski 52.  
 Wyssokowicz 15, 80.  
 Yabusoe **660**.  
 Yamagiwa 529, 540, 542, 548, 552, 604.  
 — und Ichikawa 538, 539, 552, **660**.  
 — und Murayama **660**.  
 — und Ohno 538, 552, **660**.  
 — und Murayama 540.  
 — Suzuki und Murayama **660**.  
 Yamasaki 557, **660**.  
 Yngoe **512**.  
 Yorke **511**.  
 Yorstad 543, **660**.  
 Yoshichige **507**.  
 Young, A. M. 463, **503**, 571, 572, 592, **660**.  
 Yutaka **651**.  
 Zaccaria 99.  
 Zagari 24, 25, 126, **164**.

- Zagarrio 22, **164**.  
 Zagelmeier 292, **310**.  
 Zaleski 667, 668, 699, **717**.  
 Zamkow, L. **725**.  
 Zangger 238, **265**.  
 Zarnik, B. 277.  
 — — F. Zschocke **310**.  
 Zborowski 418, 422, 431, 450,  
 467, 468, 469, 472, **505.r**  
 — H. **502**.  
 — K. **502**.  
 Zdansky 59, **147**.  
 Zeiler **500**.  
 Zeiss, Carl 245.  
 Zeitlin 65, **151**.  
 Zeitschriften u. dgl., s. „En-  
 gineer“, „Gesundheitsin-  
 genieur“, „Reichsgesund-  
 heitsblatt“, „Vierteljahrs-  
 schrift“, „Werbeschrif-  
 ten“.
- Zell 90, **164**.  
 Zeller 143, **164**.  
 Zenker 166, 172, 185, 186,  
 188, 194, 199, 202, 203,  
 206, 219, 226, 240, 255,  
**265**.  
 Zetterman, Yngoe und Wild-  
 ner **512**.  
 Ziegler 419, 430, 431, 478,  
**509**.  
 Zilp, P. **306**.  
 Zimmermann **512**.  
 Zingher 484, 488, 492.  
 Zinke 2, 21.  
 Zinn 171, 208, 213, 226, **265**.  
 Ziskoven **506**.  
 Zizine 600, 601, **653**.  
 Zollner 209, 223, **265**.  
 Zondek 212, 213, 221, 222,  
 225, 227, 236, 239, **261**,  
 320.
- Zondek, B. 601.  
 Zörkendörfer 219, **265**.  
 Zotterman und Wildner 472.  
 Zschocke, F. **310**.  
 Zubrzycki, v. **500**.  
 Zuco, Marino 7, 16.  
 Zumbusch, v. **164**, 126.  
 Zündel 268.  
 Zuntz 324, 325, 337, 338,  
 342, 354, 358.  
 — Loewy, Müller, Caspari  
**366**.  
 — N. **364**.  
 Zurhelle 545, **650**.  
 Zürn, F. A. 172, 175, **261**,  
 268, 288, **310**.  
 Zwaardemaker **310**.  
 Zwick, W. 4, 6, 143, 149,  
**304**.  
 — und Zeller 143, **164**.

# Sachverzeichnis.

- Abdeckereien, Trichinellenverbreitung durch 186.  
Abführkuren bei Trichinose 241, 242.  
Abwasserchlorung (s. a. Chlorung) 661.  
Abwehrfermentnachweis bei Lyssa 61.  
Acidose, Höhenklima und 337, 338 ff.  
Alivisatos Lyssaschutzimpfung 73, 74.  
Alkohol, Höhenklima und 352.  
Alkoholismus, Krebsentstehung und 533.  
Allergie (allergische Reaktionen), Lyssaschutzimpfung und 92.  
Altersdisposition bei Krebs 602.  
Anämien, Blutgruppen bei 477.  
Anilinkrebs 533, 534.  
Antilyssin 91.  
Arsenikrebs 535.  
Arsenverbindungen, Höhenklima und 353.  
Asthma cardiale, Trichinose und 221.  
Atmung, Höhenklima und 334, 357 ff.  
Auge, Trichinose und 234.  
Aujeszzkische Krankheit 143.  
Babes' Lyssaschutzimpfung 70.  
Bärenfleisch, Trichineninfektion durch 193.  
Baumwollenspinnerkrebs 536.  
Bergkrankheit 360.  
Bethelnußkauer, Krebs der 532.  
Blut,  
— Gruppenspezifische Bestandteile und ihre Vererbung (s. a. Konstitutionsserologie) 372.  
— Höhenklima und 325, 348.  
— Lyssavirus im 23.  
— Trichinose und 208, 211, 213.  
Blutdruck,  
— Höhenklima und 328, 329.  
— Trichinose und 221, 225.  
Blutgruppenforschung und Konstitutionsserologie (s. a. Konstitutionsserologie) 367.  
Blutserum, Höhenklima und 327.  
Blutströmung, Höhenklima und 331.  
Blutungen, Trichinose und 221.  
Blutverteilung, Höhenklima und 354.  
Bromoform (Bromäthyl), Höhenklima und 353.  
Calmettes Lyssaschutzimpfung 64.  
Capillaren, Trichinose und 214, 224.  
Capillarströmung, Höhenklima und 331.  
Carcinom, s. a. Krebsforschung.  
— Blutgruppen bei 477, 478.  
Chemische Reize, Krebsentstehung durch (s. a. Krebsforschung) 532.  
Chlorung des Trink- und Abwassers 661.  
— Abwasserchlorung, Allgemeines 693.  
— — Abbaukörper, biologische und Chlorung 704.  
— — Ausblick 714.  
— — Bewahrung in der Praxis 707.  
— — Desinfektion 700.  
— — Eignung des Verfahrens in besonderen Fällen 706.  
— — Fäulnisverhinderung 696.  
— — Geruchsbeeinflussung 696.  
— — Kontraindikationen 709.  
— — Konzentration der Chlorzusätze 703.  
— Abwasserchlorung,  
— — Zusammenfassung 714.  
— Bakterienbeeinflussung 666.  
— — Eigene Untersuchungen 687.  
— Inhaltsübersicht 661.  
— Literatur 714.  
— Schwimmhallenwasser 710.  
— Trinkwasserchlorung 660.  
— — Arten der Chlorung 670.  
— — Ausblicke 692.  
Chlorung des Trinkwassers,  
— — Beispiele aus der Praxis 677.  
— — Entwicklung des Verfahrens 661.  
— — Geschmacksbeeinflussung 681.  
— — Mittel der Chlorung 670.  
— — Resultate und ihre Beurteilung 681.  
— — Technik der Chlorung 670.  
— — Zusammenfassung 692.  
— Wirkung des Chlors, Chemisch 664.  
— — Eigene Untersuchungen 684.  
Cummings Lyssaschutzimpfung 80.  
Dänemark, Trichinose in 205.  
Darmtrichinellen 166, 167.  
Dachse, Trichineninfektion durch 193, 194.  
Desinfektionsmittel bei Lyssa 51.  
Deutschland, Trichinose in 204.  
Dickse Reaktion, Gruppenverteilung und 479.  
Disposition, Krebsentstehung und 594, 595.  
Distolbehandlung der Lebererkrankheit 297.  
Distomiasis, s. Leberegel, Leberegelkrankheit.  
Dysenterie, Blutgruppen und 481.  
Dyspnoische Zustände bei Trichinose 221, 224.  
Egelmedikation bei Leberegelkrankheit 298.  
Eiweißstoffwechsel, Höhenklima und 343.  
Elektrisches Klima der Hochregionen 322, 323.  
Encephalitis, Trichinose und 231 ff.  
Endokrine Drüsen, s. Inkretionsdrüsen.  
Enzymreaktion bei Lyssa 61.  
Eosinophilie, Trichinose und 208, 215.  
Ernährung, Krebsempfänglichkeit (-entwicklung) und 607, 609.

- Erythrocyten, Höhenklima und 326.
- Espro gegen Leberegelkrankheit 300.
- Fäulnis, Lyssavirus bei Einwirkung der 52.
- Fermente, Lyssavirus bei Einwirkung der 52.
- Fermis Lyssaschutzimpfung 77.
- Ferrans Lyssaschutzimpfung 68.
- Fettgewebsbildung (Verfettung der Organe), Trichinose und 217, 218, 219, 220.
- Filinomedikation bei Leberegelkrankheit 298.
- Filixextraktmedikation bei Leberegelkrankheit 296, 297.
- Fremdkörperriesenzellen bei Trichinose 218.
- Füchse, Trichinelleninfektion durch 193, 194.
- Galle, Lyssizidie der 52.
- Gallenblasenkrankheiten, Blutgruppen bei 477.
- Gefäßsystem, Trichinose und 214, 221, 224.
- Gehirn (s. a. Hirn-), Lyssavirus und sein Transport zum (Nervenleitung) 24.
- Gelenke, Höhenklima und 354, 355.
- Geschwülste, s. Krebsforschung.
- Geschwüre, s. Ulcerationen.
- Glaskörper, Lyssavirus im 23.
- Glycerinkonservierung des Lyssavirus 53.
- Haferfütterungstumoren 528.
- Haftpflicht der Hundebesitzer 135.
- Hämoglobin, Höhenklima und 326.
- Harn,  
— Lyssavirus im 23.  
— Trichinose und 213.
- Harnsäurestoffwechsel, Höhenklima und 346.
- Harris,  
— Lyssaschutzimpfung 79.  
— Trockenkonservierung des Lyssavirus 50, 54.
- Haut,  
— Höhenklima und 349, 360.  
— Sensibilität, s. diese.  
— Trichinose und 225.
- Hempts Lyssaschutzimpfung 76.
- Herrmanns Lyssaschutzimpfung 73.
- Herz, Höhenklima und 332.
- Herzmuskulatur, Trichinose und 217, 221, 222.
- Herzschlagvolumen, Höhenklima und 331.
- Hirnerkrankungen, Trichinose und 227ff.
- Hirnnerven, Lyssaschutzimpfung und 94.
- Högyes' Lyssaschutzimpfung 65.
- Höhenklima und seine Physiologie 311.  
— Acidose und 337, 338ff.  
— Anpassungserscheinungen (Atmung, Haut) 357ff.  
— Anthropologisches (anatomisch-physiologische Abweichungen bei Höhenbewohnern) 356.  
— Atmung und 334, 357ff.  
— Bergkrankheit 360.  
— Bestrahlungswirkungen 318, 342ff., 348.  
— — Sehorgan 321.  
— — Wärmeverhältnisse 319.  
— — Zustandekommen der 349.  
— Blut und 325, 348.  
— Blutdruck und 328, 329.  
— Blutserum und 327.  
— Blutströmung 331.  
— Blutverteilung und 354.  
— Capillarströmung 331.  
— Einleitung 312.  
— Eiweißstoffwechsel 343.  
— Elektrisches Klima 322, 323.  
— Gelenke im 354, 355.  
— Harnsäurestoffwechsel und 346.  
— Haut und 349, 360.  
— Herz und 332.  
— Herzschlagvolumen und 331, 332.  
— Höhenstrahlung (s. a. weiter oben: „Bestrahlungswirkungen“) 318.  
— Immunitätsverhältnisse 349.  
— Inhaltsübersicht 311.  
— Inkretionsdrüsen und 350.  
— Keimgehalt 324.  
— Klimatische Bemerkungen 313.  
— Klimatypen 317.  
— Kohlenhydratstoffwechsel und 347.  
— Kreislauf und 328.  
— Literatur 363.  
— Luftdruckverminderung und ihre Wirkungen 354.  
— Luftelektrizität im Hochgebirge 322.
- Höhenklima und seine Physiologie,  
— Lungenhyperämie im 354, 355.  
— Mechanische Wirkungen 354.  
— Milz und Hämopoese im 327.  
— Mineralstoffwechsel und 347.  
— Minutenvolumen und 331.  
— Nervensystem und 350, 351.  
— Nucleinstoffwechsel 346.  
— Pharmakologisches (Alkohol, Brom, Arsen) 352.  
— Physiologische Wirkungen 325.  
— Proteinkörperwirkungen und ihre Analogie mit dem 363.  
— Sauerstoffmangel und 337.  
— Schilddrüse und Hämopoese im 327.  
— Stoffwechsel (Gesamtstoffwechsel) 340.  
— Strahlungsklima (s. a. weiter oben: „Bestrahlungswirkungen“) 319.  
— Tuberkulose (Blutveränderungen) 326.  
— Vegetatives Nervensystem und 350.  
— Wärmefaktoren in ihrer Gesamtheit 315.  
— Wassergehalt der Höhenluft 313.
- Höhenstrahlung (s. a. Bestrahlungswirkungen unter „Höhenklima“) 318.
- Holland, Trichinose in 206.
- Hörstörungen,  
— Höhenklima und 352.  
— Trichinose und 234.
- Hunde,  
— Lyssaerkrankung 6.  
— Trichinellenverbreitung durch 194, 195ff.
- Hundeschutzimpfung gegen Lyssa 127.  
— Bedenken gegen Tierimmunisierung 132.  
— Hatas-Verfahren 130.  
— Högyes Dilationsmethode 129.  
— Kondos Verfahren 131.  
— Laboratoriumversuche an Hunden und sonstigen Tieren 127, 128.  
— Miessner und Baars Versuche 131.  
— Plantureux-Verfahren 131.  
— Puntonis Verfahren 132.  
— Scherns Verfahren 130.  
— Schnürers Verfahren 132.

- Hundeschutzimpfung gegen Lyssa,  
 — Umeno und Dois Verfahren 129.  
 — Vererbung der Wutimmunität 134.  
 Hundesperre, Lyssa und 135.  
 Hundswut (s. a. Lyssa) 1.
- Ikterus, Blutgruppen bei 477.
- Immunität,  
 — Höhenklima und 349.  
 — Krebsentstehung und 594, 615ff.
- Impfschädigungen nach antirabischen Kuren 93.  
 — Alter und Geschlecht bei 112, 113.  
 — Ätiologie 97ff.  
 — Disposition, individuelle 110, 112.  
 — Hirnnervenläsionen 94.  
 — Inkubationsdauer 93.  
 — Klinisches Bild 93.  
 — Lähmungserscheinungen 94, 95.  
 — Letalität 114.  
 — Methode der Impfung und 111.  
 — Pathologisch-anatomische Befunde 97.  
 — Prodromalerscheinungen 93.  
 — Prognose 114.  
 — Psychische Störungen 96.  
 — Rückenmarkserkrankungen 94.  
 — Statistik der Impfleh-mungen 110.
- Infektionskrankheiten, Blutgruppen bei 478.
- Inkretionsdrüsen,  
 — Höhenklima und 350.  
 — Tumoren, maligne und 599.
- Isabolinsky und Zeitlins Lyssaschutzimpfung 65.
- Isokörper, Begriff der 369.
- Juckpest 143.  
 Jungtrichinellen 167.
- Kamalawurmpulvermedikation bei Leberegelkrankheit 295, 296.
- Kammerwasser, Lyssavirus im 23.
- Karzinom, s. a. Krebsforschung.
- Katzen, Trichinellenverbreitung durch 195ff., 198.
- Keimgehalt der Höhenluft 324.
- Kernigsches Zeichen bei Trichinose 227.
- Keuchhusten, Blutgruppen bei 478.
- Kieselgurtumoren 525.  
 Kindertrichinose 215.  
 Klimatypen 317.
- Kohlenhydraternahrung, Krebsentwicklung und 609.
- Kohlenhydratstoffwechsel, Höhenklima und 347.
- Komplementbindungsreaktion, Lyssa 89.
- Konstitution, Tumorentstehung und 594.
- Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung 367.  
 — Anthropologie und Blutgruppen 428.  
 — — Ainus 432.  
 — — Arabien 435.  
 — — Asiatische Bevölkerung (aus der russischen kommunistischen Schule nach Brunak) 440.  
 — — Außereuropäische Rassen 432.  
 — — Australische Urbewohner (Tebbutt und McConnel) 443.  
 — — China (Baekiang Liang) 443.  
 — — England 434.  
 — — Europäische Rassen 432.  
 — — Formosa und südliche Inseln Japans 433.  
 — — Griechenland 434.  
 — — Haarfarbe und Gruppenhäufigkeit 437, 438.  
 — — Indianer 445.  
 — — Indien 435.  
 — — Indochina 435.  
 — — Italien 434.  
 — — Italien (Dossena, Leprasera) 439.  
 — — Japan 433.  
 — — Japan (Ninomiya, Furuhata und Kishi) 444.  
 — — Koreaner 432.  
 — — Madagaskar 435.  
 — — Mandschus 432.  
 — — Massenuntersuchungen und ihre Technik 455.  
 — — Neger aus Afrika 435.  
 — — Ostindischer Archipel (Verhoef) 444.  
 — — Polnische Bevölkerung (Fr. Halber und Mydlarski) 441, 442.
- Konstitutionsserologie,  
 — Anthropologie und Blutgruppen  
 — — Rumänien (Popoviciu und Manuila) 440.  
 — — Rußland 434, 439.  
 — — Schädelform und Gruppenhäufigkeit 438.  
 — — Typen, serologische nach Ottenberg 446, 447.  
 — — Typen, serologische nach Snyder 451.  
 — — Ungarn (Verzar und Werzecszy) 437.  
 — — Urrassen, serologische nach Bernstein und ihre Häufigkeit 447, 448.  
 — — Urrassen, serologische nach Steffan 450, 451.  
 — — Westfalen (Klein und Osthoff) 438.  
 — Einleitung 367.  
 — Geographische Verteilung serologischer Gruppen 430.  
 — Inhaltsübersicht 367.  
 — Iso- und Autoagglutination, physiologische und immunbiologische Grundlagen 455.  
 — Isoagglutinable Substanzen des Menschenblutes und ihre chemische Charakterisierung 473.  
 — Isokörper und ihre Begriffsbestimmung 369.  
 — Pathologie und Gruppenforschung 477.  
 — — Anämien 477.  
 — — Carcinom 477, 478.  
 — — Dicksche Reaktion 479.  
 — — Dysenterie 481.  
 — — Gallenblasenkrankheiten 477.  
 — — Geschwüre, chronische 477.  
 — — Ikterus 477.  
 — — Pathologie,  
 — — Infektionskrankheiten 478.  
 — — Keuchhusten 478.  
 — — Malaria 481.  
 — — Masern 478.  
 — — Phagozytose 481.  
 — — Prurigo 479.  
 — — Scharlach 478.  
 — — Schicksche Reaktion 478, 479, 483, 484.  
 — — Syphilis (s. a. Wassermannreaktion) 477.  
 — — Tuberkulose 479, 481.  
 — — Tumoren 477, 478.

- Konstitutionsserologie,  
 — Pathologie und Gruppenforschung,  
 — — Typhus 478.  
 — — Wassermannreaktion 479, 480.  
 — Rassen, serologische, beim Menschen 422.  
 — — Anthropologie und Blutgruppen (s. a. „Anthropologie“, weiter oben in der Rubrik) 428.  
 — — Phylogenetische Entstehung der isoagglutinablen Eigenschaften 422.  
 — Regeln der 491.  
 — Schwangerschaft, homo- und heterospezifische, und Gruppendifferenzierung während der Ontogenese 466.  
 — Spezifität, serologische im Lichte der 494.  
 — Theoretische Grundlagen 462.  
 — Untergruppen 462.  
 — Vererbung gruppenspezifischer Bestandteile des Blutes 372.  
 — — Bernsteins Berechnung 412.  
 — — Dungern, v. und Hirschfeld, Berechnungen (Erbformel) 405.  
 — — Erbformeln 405ff., 416.  
 — — Experimentelle Grundlagen 372.  
 — — Gene in Populationen und ihre Häufigkeit 409.  
 — — Kolzows Erbformel 416.  
 — — Ottenbergs Berechnung 408.  
 — — Selektionswert der Gruppenzugehörigkeit 417ff.  
 — — Theoretische Betrachtungen 404.  
 — Volksgruppen außereuropäischen Ursprungs 432.  
 — Volksgruppen europäischen Ursprungs 430.  
 Krebsforschung, Stand der ätiologischen 513.  
 — Alkoholismus 533.  
 — Altersdisposition 602.  
 — Anilinkrebs 533, 534.  
 — Arsenkreb 534, 535.  
 — Artdisposition 603.  
 — Baumwollenspinnerkrebs 536.  
 — Bethelnußkauen 532.  
 Krebsforschung, ätiologische,  
 — Chemische Reize 532.  
 — — Agenzien, krebszeugende in teerhaltigen Substanzen 544 ff.  
 — — Experimentelle Tumorerzeugung durch 537.  
 — — Klinische Beobachtungen 532.  
 — Disposition 594, 595.  
 — — Biochemische Grundlagen ders. 611, 612.  
 — Embryonaltheorie Cohnheims 517.  
 — — Askanazys Experimente 518, 519.  
 — — Meyenburgs Experimente 520.  
 — — Wereschinskys Experimente 521.  
 — Endogene Faktoren der Tumorbildung 594.  
 — Erblichkeit 596.  
 — Ernährungseinflüsse 607, 609.  
 — Exogene Faktoren der Geschwulstbildung 525.  
 — Gewebedisposition 605.  
 — Haferfütterungstumoren 528.  
 — Immunität und Immunitätserscheinungen 514, 594, 615ff.  
 — Impftumoren (Tumorimpfungen) 552.  
 — — Artfremde Tiere, Impfung mit Tumorzellen 555.  
 — — Artgleiche Tiere und ihre Impfung 552.  
 — — Transplantation von Tumoren auf artfremde Individuen 556.  
 — — Tumorbildung aus den Zellen des (artfremden) Tieres durch den Reiz überimpfter Tumorstücke 558.  
 — Inhaltsübersicht 513.  
 — Inkretionsdrüsen 599.  
 — Kellings Krebsstheorie 522.  
 — Kieselgurtumoren 525.  
 — Kohlenhydraternährung (-stoffwechsel) 609.  
 — Konstitution 594.  
 — Kreosotkrebs 535.  
 — Lichtwirkungen 529.  
 — Literatur 644.  
 — Lungenkrebs bei den Schneeberger Bergleuten 533.  
 Krebsforschung, ätiologische,  
 — Paraffinkrebs 535.  
 — Parasiten als Ursache maligner Tumoren 565.  
 — — Pflanzenkrebs 572.  
 — — Invisibles Virus 577.  
 — — Makroskopische Parasiten (Fibigers, Bullocks und Curtis Experimente) 566.  
 — — Mikroparasiten, Isolierung und experimentelle Tumorerzeugung 569.  
 — — Tumefaciensähnliche und andere carcinogene Mikroorganismen 574.  
 — Pflanzenkrebs 572.  
 — Physikalische Reize mechanischer Art in der Tumorgenese 525.  
 — Radiumkrebs 530.  
 — Rasseneinflüsse 603.  
 — Reizungsvorgänge als Ursache maligner Tumoren (Virchow) 525.  
 — Reizwirkung und ihr Wesen 632.  
 — Ribberts Krebsstheorie 524.  
 — Röntgenkrebs 530.  
 — Schlußbetrachtungen 643.  
 — Sonnenlicht 611.  
 — Tabakraucher 532, 533.  
 — Teerkrebs (s. a. diesen) 535.  
 — Theorien der Geschwulstbildung und ihre experimentelle Begründung 516.  
 — Unterernährung 610.  
 — Vitamine 609.  
 — Wärmewirkungen 529.  
 — Witterungseinflüsse 611.  
 — Zeldisposition 605.  
 — Zellveränderungen, biochemische 637.  
 — — Morphologische 635.  
 Kreislauf, Höhenklima und 328.  
 Kreislaufsstörungen, Trichinose und 224.  
 Kreosotkrebs 535.  
 Krikorians Lyssaschutzimpfung 79.  
 Lähmungserscheinungen, Lyssaschutzimpfung und 94, 95.  
 Leberegel (s. a. Leberegelkrankheit) 267.  
 — Ansteckungen der Nutztiere durch 279.

- Leberegel,  
 — Europäische und exotische Arten 278.  
 — Geschichtliches 267.  
 — Großer Egel 269.  
 — — Anatomie 269.  
 — — Entwicklung 270.  
 — — Vorkommen 270.  
 — Kleiner Egel 277.  
 — Leberegelschnecke 274.  
 — — Vernichtung der 294.  
 — Literatur 302.  
 — Pathologisch-anatomische Veränderungen durch 283.  
 — Schadenwirkungen 279.  
 — Systematik 268.  
 — Vernichtung im Körper der Nutztiere (s. a. unter Leberegelkrankheit) 294  
 — Wachstum nach der Einwanderung 283.  
 — Zwischenwirte und ihre Vernichtung 274, 294.  
 Leberegelkrankheit 266.  
 — Begriff 267.  
 — Diagnose 290.  
 — Distolbehandlung 297.  
 — Egelinmedikation 298.  
 — Espromedikation 300.  
 — Filinolmedikation 298.  
 — Filixextramedikation bei 296, 297.  
 — Forensische Bedeutung 292.  
 — Heilmittel 295, 298.  
 — Inhaltsübersicht 266.  
 — Jugendformen und ihre Vernichtung 294.  
 — Kamalawurmpulvermedikation 295, 296.  
 — Leberegel (s. a. diesen) 267.  
 — Literatur 302.  
 — Pathologisch-anatomische Veränderungen 283.  
 — — Histologie 287.  
 — — Makroskopische Beschreibung 283.  
 — Prognose 291.  
 — Serapismedikation 298.  
 — Symptome am lebenden Tier 288.  
 — Therapie 294.  
 — Tetrachlorkohlenstoff und verwandte Verbindungen gegen 298, 300.  
 — Viehbestände und ihre Schädigungen 291.  
 — Vorbeugung und Bekämpfung 292.  
 — — Bekämpfungsmaßnahmen verschiedener Art 300, 301.  
 — — Invasion und ihre Vermeidung 293.  
 Leberegelkrankheit,  
 — Vorbeugung und Bekämpfung.  
 — — Jugendformen und ihre Vernichtung 294.  
 — Wirtschaftliche Schäden durch 291.  
 Leberegelschnecke 274.  
 — Vernichtung der 294.  
 Leukozyten,  
 — Höhenklima und 328.  
 — Trichinose und 212.  
 Lichtwirkungen, Tumorentstehung durch 529.  
 Liquor cerebrospinalis, Trichinose und 227, 233.  
 Literatur,  
 — Chlorung des Trink- und Abwassers 714.  
 — Höhenklima und seine Physiologie 363.  
 — Krebsforschung, ätiologische 644.  
 — Leberegelkrankheit 302.  
 — Lyssa 144.  
 — Trichinellen, Trichinose und ihre Abarten 256.  
 Lungenhyperämie, Höhenklima und 355.  
 Lungenkrebs, Schneeberger 533.  
 Lungenlähmung bei Trichinose 221.  
 Lungentuberkulose, Höhenklima (Blutveränderungen) und 326.  
 Lymphdrüsen, Lyssavirus in den 23.  
 Lyssa 1.  
 — Allergische Reaktion nach antirabischen Kuren 92.  
 — Antilyssin 91.  
 — Ätiologie 2.  
 — Behandlung der ausgebrochenen Wut 126.  
 — Bekämpfung der Lyssa-Verbreitung 127.  
 — Bekämpfungsmaßnahmen 61.  
 — Bißwunde, lokale Behandlung 123.  
 — — Virusbefunde 23.  
 — Chemotherapeutische Vorbehandlung 91, 92.  
 — Diagnose 57.  
 — Enzymreaktion (Abwehrfermentreaktion) 61.  
 — Epidemiologie 2.  
 — Geschichtliches 2.  
 — Gesetzliche Maßnahmen gegen ihre Verbreitung 135, 140.  
 — — Verbesserungsvorschläge 141, 142.  
 Lyssa,  
 — Glycerinkonservierung des Virus 53.  
 — Haftpflicht der Hundebesitzer 135.  
 — Harrissche Trockenkonservierung des Virus 50, 54.  
 — Hundeschutzimpfung (s. a. diese) 127.  
 — Hundesperre 135.  
 — Hundesteuer und 135.  
 — Impferfolge und ihre Statistik 114.  
 — Impfschädigungen (s. a. diese) 93.  
 — Impfstoff, Verwendbarkeit 124.  
 — Impfverfahren zur Übertragung der 17.  
 — Inhaltsübersicht 1.  
 — Komplementbindungsversuche 89.  
 — Krankheitsbild beim Menschen und beim Hunde 6, 8.  
 — Literatur 144.  
 — Maulkorbzwang 135.  
 — Mikroskopische Befunde im Zentralnervensystem 26.  
 — Negrische Körperchen (s. a. „Negrische“ Körperchen) 28.  
 — Pathologie 2.  
 — Pathologisch-anatomischer Befund 26.  
 — Prädisposition 12.  
 — Prognose 12.  
 — Pseudowut 143.  
 — Rabicides Serum 82.  
 — — Herstellung 85.  
 — — Spezifität 88.  
 — — Virus-Serummischung (Herstellung) 86.  
 — — Wertbestimmung 87.  
 — — Wesen 89.  
 — — Wirkung 82.  
 — Reichsviehseuchengesetz 136.  
 — Schutzimpfung 61.  
 — — Alivisatos Methoden 73, 74.  
 — — Babes' Methode 70.  
 — — Calmettes Methode 64.  
 — — Cummings Methode 80.  
 — — Dauer des Impfschutzes 122.  
 — — Fermis Methode 77.  
 — — Ferrans Verfahren 68.  
 — — Harris Methode 79.  
 — — Hempts Methode 76.  
 — — Herrmanns Verfahren 73.  
 — — Högyessche Methode 65.

- Lyssa,  
 — Schutzimpfung,  
 — — Hunde-Schutzimpfung (s. a. diese) 127.  
 — — Isabolinsky und Zeitlins Methode 65.  
 — — Krikorians Methode 79.  
 — — Indikationen 121.  
 — — Intensität der Behandlung nach dem Zustand des Patienten und der Schwere der Verletzung 81.  
 — — Nebenwirkungen 126.  
 — — Pasteursches Verfahren und verstärkte Pasteurimpfung 61, 62, 63.  
 — — Pereira da Silva-Methode 77.  
 — — Phillips Methode und deren Modifikation 66, 67.  
 — — Prognose der Impfung 119.  
 — — Präschers Methode 66.  
 — — Protopopoffs Methode 66.  
 — — Puntonis Methode 78.  
 — — Puscarius Methode 69.  
 — — Remlingers Methoden (Methode a und b) 64, 68.  
 — — Semples Methode 79.  
 — — Statistik der Impferfolge 114.  
 — — Technik der Behandlung 80.  
 — — Vererbung der Wutimmunität 134.  
 — — Verwendbarkeit des Impfstoffes 124.  
 — — Wirkungsweise und beste Art der Immunisierung 81.  
 — Serodiagnose 61.  
 — Staubartige, kokkenförmige Gebilde bei 36.  
 — Straßenvirus 13.  
 — Tierversuch, diagnostischer 57, 59.  
 — Toxine (Wutgifte) 54.  
 — Übertragung, künstliche 12.  
 — Übertragungswege, natürliche 3.  
 — Unspezifische Immunisierungen 88, 89.  
 — Verbreitung 3.  
 — Vererbung der Wutimmunität 134.  
 — Virus (Virus fixe) 12, 13.  
 — — Austrocknung 49.  
 — — Chemische Einwirkungen auf dasselbe 51.
- Lyssa,  
 — Virus (Virus-fixe),  
 — — Diffusionsversuche 46.  
 — — Erbliche Übertragung 23.  
 — — Fäulniswirkung 52.  
 — — Fermentwirkungen auf das Virus 52.  
 — — Filtration 45.  
 — — Formaldehydwirkung 52.  
 — — Fundorte im Körper 20.  
 — — Gallenwirkung 52.  
 — — Gewinnung von Virus fixe zur Schutzimpfung 61.  
 — — Glycerinkonservierung 53.  
 — — Harrische Trockenkonservierung 50, 54.  
 — — Kokkenförmige Gebilde 36.  
 — — Konservierung, Bedingungen und Methoden 49, 50, 53, 54.  
 — — Lichtwirkungen 48.  
 — — Mechanische Einwirkungen auf das V. 49.  
 — — Negrische Körperchen (s. a. diese) 28.  
 — — Physikalische Einwirkungen 45.  
 — — Radioaktive Stoffe und ihre Einwirkung auf das Virus 48.  
 — — Röntgenstrahleneinwirkung 48.  
 — — Schädigungen (physikalische) des Virus 48.  
 — — Straßenvirus 13.  
 — — Thermische Einwirkungen 49.  
 — — Tiefkühlung 50.  
 — — Transport zum Gehirn (Nervenleitung) 24.  
 — — Zentrifugierung 47.  
 — — Züchtungsversuche 41.  
 — Wutknötchen 27.
- Malaria, Blutgruppen bei 481.  
 Masern, Blutgruppen bei 478.  
 Maulkorbzwang, Lyssa und 135.  
 Meningitis (Meningismus), Trichinose und 227, 229.  
 Milchdrüse (Milch), Lyssavirus in der 23.  
 Milz,  
 — Hämopoese in Höhenklima und 327.  
 — Lyssavirus in der 23.  
 Milztumor, Trichinose und 226.  
 Mineralstoffwechsel, Höhenklima und 347.
- Minutenvolumen, Höhenklima und 331.  
 Muskeltonus, Höhenklima und 352.  
 Muskeltrichinellen 166, 167.  
 Muskulatur,  
 — Lyssavirus in der 23.  
 — Trichinose und 213, 215, 216, 217.  
 Myocarditis, Trichinose und 222, 223.
- Nebenniere, Lyssavirus in der 23.  
 Negrische Körperchen 28.  
 — Kritik der Befunde 38.  
 — Speicheldrüsenbefunde 40.  
 — Staubartige, kokkenförmige Gebilde 36.  
 — Struktur 34.  
 — Untersuchungsverfahren auf 32.  
 — Züchtungsversuche 41.
- Nervensystem,  
 — Höhenklima und 350, 351.  
 — Lyssavirus im 20.  
 — Trichinose und 226.  
 — Vegetatives, s. „Vegetatives“ Nervensystem.
- Niederlande, Trichinose 206.  
 Niere, Lyssavirus in der 23.  
 Nordamerika, Trichinose in 206, 207.
- Nucleinstoffwechsel, Höhenklima und 346.
- Ödeme, Trichinose und 221, 224.  
 Österreich, Trichinose in 206.
- Pankreas, Lyssavirus im 23.  
 Paraffinkrebs 535.  
 Paralysis bulbaris infectiosa 143.  
 Pasteurs Schutzimpfung gegen Lyssa und verstärkte Pasteurimpfungen 61, 62, 63.  
 Patellarreflex, s. Reflexe.  
 Pereira da Silvas Lyssaschutzimpfung 77.
- Peste de cocar 143.  
 Pfeifenraucherkrebs 532, 533.  
 Pflanzenkrebs 572.  
 Phagocytose, Blutgruppen und 481.  
 Phillips Lyssaschutzimpfung und deren Modifikation 66, 67.  
 Pöckelfleisch, Trichinellen im 177.  
 Präschers Lyssaschutzimpfung 66.  
 Proteinkörpertherapie, Höhenklimawirkungen und ihre Analogie mit der 363.



- Prototopoffs Lyssaschutzimpfung 66.  
 Prurigo, Blutgruppen bei 479.  
 Psychische Störungen, — Lyssaschutzimpfung und 96.  
 — Trichinose 233.  
 Puntonis Lyssaschutzimpfung 78.  
 Puscarius Lyssaschutzimpfung 69.  
 Rabicides Serum 82.  
 Radiumkrebs 530.  
 Rasse, Krebsentstehung und 603.  
 Ratten, Trichinellenübertragung durch 185 ff.  
 Reflexe, Trichinose und 226.  
 Reichsviehseuchengesetz, Lyssa und 136.  
 Remlingers Lyssaschutzimpfung (Methode a und b) 64, 68.  
 Riesenzellen, s. Fremdkörperriesenzellen.  
 Röntgenkrebs 530.  
 Rückenmarkerkrankungen, Lyssaschutzimpfungen und 96.  
 Rußkrebs 535.  
 Salzfleisch, Trichinellen im 177.  
 Salvarsanbehandlung, Trichinose 241.  
 Sauerstoffmangel, Höhenklima und 337.  
 Scharlach, Blutgruppen bei 478.  
 Schicksche Reaktion, Blutgruppen und 478, 479, 483, 484.  
 Schilddrüse, Hämopoese im Höhenklima und 327.  
 Schornsteinfegerkrebs 535.  
 Schutzimpfungen gegen Lyssa (s. a. unter Lyssa) 61 ff.  
 — — Hundeschutzimpfungen (s. a. diese) 127.  
 Schweine, Trichinellenverbreitung durch 185 ff., 191.  
 Schweinezüchtung, Trichinellenverbreitung in Abdeckereien gleichzeitiger 186.  
 Sehnenreflexe, s. Reflexe.  
 Semples Lyssaschutzimpfung 79.  
 Sensibilität der Haut, Trichinose 234.  
 Serapis gegen Leberegelkrankheit 298, 299.  
 Serodiagnostik bei Lyssa 61.  
 Sonnenlicht, Krebsentwicklung und 611.  
 Speichel, Lyssavirus im 21.  
 Speicheldrüsen, Negrische Körperchen (kokkenförmige Gebilde) in den 40.  
 Sperma, Lyssavirus im 23.  
 Stoffwechsel, Höhenklima und 340.  
 — Trichinellen und ihr 178, 179.  
 Strahlungsklima 319.  
 Straßenvirus bei Lyssa 13.  
 Strychninbehandlung, Trichinose 242.  
 Syphilis, Blutgruppen bei 477.  
 Tabakraucher, Krebs der 532, 533.  
 Teerkrebs 535 ff.  
 — Agens, krebsbildender im Teer 544.  
 — Begünstigung und Hemmung der Krebsbildung 547.  
 — Biologie der Teerwirkung 547.  
 — — Örtliche bzw. allgemeine Teerwirkung 550.  
 — Experimentelle Erzeugung 538.  
 — Lokalisation 542.  
 — Melanomentstehung 544.  
 — Rußkrebs 535.  
 — Sarkomentstehung 542.  
 — Tierarten und ihr Verhalten gegen carcinogene Substanzen 542, 543.  
 Temperatur, Trichinose 234.  
 Tetrachlorkohlenstoff und verwandte Verbindungen gegen Leberegelkrankheit 298, 300.  
 Thrombosen, Trichinose und 224.  
 Thymolbehandlung, Trichinose 241, 242.  
 Tränenrüse, Lyssavirus in der 23.  
 Tremor, Höhenklima und 351, 352.  
 Trichinellen (s. a. Trichinose) 166.  
 — Abdeckereien als Hauptquelle der Infektion 186.  
 — Bärenfleisch als Quelle der Infektion 193.  
 — Biologie 167.  
 — Dachse als Trichinellenwirte 193.  
 — Darmtrichinellen 166, 167.  
 — Entwicklungszeit der Muskel- zu Darmtrichinellen 169.  
 Trichinellen,  
 — Füchse als Trichinellenwirte 193, 194.  
 — Fundorte von Jungtrichinellen 170 ff.  
 — Giftstoffe der 180, 181.  
 — Hitzebeeinflussung 175.  
 — Hunde als Wirtstiere 194, 195 ff.  
 — Immunstoffbildung 183.  
 — Inhaltsübersicht 165.  
 — Invasionsstadium (Entwicklungs-, Frühstadium) 238.  
 — Jungtrichinellen 167.  
 — Kälteempfindlichkeit 175, 176.  
 — Kapseln der Muskeltrichinellen und ihre Größe 173.  
 — Katzen als Wirtstiere 195, 198.  
 — Konservierung des Fleisches (Austrocknung, Salzung, Pökellung usw.) und 177.  
 — Langlebigkeit der eingekapselten Tr. 173.  
 — Lebensgang 167.  
 — Leichenbefunde 168.  
 — Liquorbefunde 227.  
 — Literatur 256.  
 — Muskeltrichinelle 166, 167.  
 — Muskeltrichinellen in Wirtstieren 199 ff.  
 — Nomenklatur 166.  
 — Ratten als Wirtstiere 145.  
 — Schicksal der Darmtrichinellen 169.  
 — Schweine als Wirtstiere 185 ff., 191 ff.  
 — Serologisches 184.  
 — Stoffwechsel 178, 179.  
 — Trichinose (s. a. diese) 202.  
 — Untersuchung auf (s. a. Trichinellenschau) 244.  
 — Verweilstadium (Dauer-, Spätstadium) 238.  
 — Wanderung der Trichinellen 176.  
 — Widerstandsfähigkeit der Muskeltrichinen 173, 174.  
 — Wildschweine als Wirtstiere 193.  
 — Wirtstiere 184, 185 ff.  
 — Zahl der Nachkommen eines Weibchens 168.  
 — Zahl der Trichinellen in Wirtstieren 199 ff.  
 — Züchtung in vitro 174, 175.  
 Trichinellenschau 244.  
 — Arbeitsleistung mittels Mikroskops und Trichinoskops 245.

- Trichinellenschau,  
 — Bayerische Verhältnisse 251.  
 — Fakultative (beschränkte) Trichinellenschau und ihre Wertlosigkeit 252.  
 — Geschichtliches 243.  
 — Kostenberechnungen (Anschaffungs- und Betriebskosten) 245, 246.  
 — Notschlächertum und 247.  
 — Personal 252.  
 — Projektionsverfahren 244.  
 — Regelung im Deutschen Reiche 251.  
 — Schlachtordnung (Schlachthöfe) und 247.  
 — Technisches 244, 245.  
 — Trichinellenparasitismus und seine Verminderung durch 249.  
 — Würste (Würststücke) und ihre Untersuchung 247, 248.
- Trichinose (s. a. oben „Trichinellen“) und ihre Abwehr 202.  
 — Abführkuren 241, 242.  
 — Asthma cardiale 221.  
 — Augenstörungen 234.  
 — Blut 208, 211, 213.  
 — Blutdruck bei 221, 225.  
 — Blutungen (Blutstauungen) 221.  
 — Capillaren (Capillargifte) bei 214, 224.  
 — Chemische Untersuchungen (Muskeln, Blut, Harn usw.) 213.  
 — Chronische 238.  
 — Dauer der Krankheit 236.  
 — Dyspnoische Zustände 221, 224.  
 — Encephalitis 231 ff.  
 — Eosinophilie 208.  
 — — Bedeutung ders. 215.  
 — Eosinophilie bei den trichinenfreien Jungen trichinöser Muttertiere 202.  
 — Fettgewebsbildung in den Muskelherden und Verfettung der Organe 217, 218, 219, 220.  
 — Fremdkörperriesenzellen 218.  
 — Gefäßsystem 214, 221, 224.  
 — Geographische Verbreitung 204.  
 — Geschichtliches 202.  
 — Harn 213.
- Trichinose,  
 — Hauterscheinungen (-exantheme) 225.  
 — Herzmuskulatur 217, 221.  
 — Hirnherde 227 ff.  
 — Hörstörungen 234.  
 — Immunität und 239.  
 — Kerniges Zeichen 227.  
 — Kindertrichinose 215.  
 — Kreislaufstörungen 224.  
 — Leukocyten 212.  
 — Liquor cerebrospinalis bei 227, 233.  
 — Literatur 256.  
 — Lungenlähmung 221.  
 — Meningitis (Meningismus) 227, 229.  
 — Milztumor 226.  
 — Mortalität 239.  
 — Muskulatur 213, 215, 216, 217.  
 — Myocarditis bei 222, 223.  
 — Nervensystem 226.  
 — Ödeme 221, 224.  
 — Pathogenese 233, 234.  
 — Pathologie 207.  
 — Prophylaxe 242.  
 — — Abfallstoffe und ihre Beseitigung 254.  
 — — Fleisch trichinöser Tiere, Verfahren mit dems. 253.  
 — — Geschichtliches 242.  
 — — Schweinehaltungsverbot für Abdecker 250.  
 — — Trichinellenschau (s. a. diese) 244.  
 — — Rattenbekämpfung 254, 255.  
 — — Veterinär- und sanitätspolizeiliche Maßnahmen 250, 251.  
 — — Wirtstiere für Trichinellen und ihre Behandlung 253, 254.  
 — Psychisches Verhalten 233.  
 — Reaktion auf die Infektion bei Menschen und Tieren 215, 216.  
 — Reflexe bei 226.  
 — Salvarsanbehandlung 241.  
 — Sensibilität der Haut 234.  
 — Stadieneinteilung 237, 238.  
 — Strychninbehandlung 242.  
 — Temperatur 234.  
 — Temperaturerhöhende Substanzen 215, 224, 225.  
 — Therapie 240.  
 — Thrombosen 224.
- Trichinose,  
 — Thymolbehandlung 241, 242.  
 — Toxikologische Untersuchungen 214.  
 — Vasomotorenlähmung bei 222.  
 — Verkalkungs- und Rückbildungsvorgänge 218.  
 — Zeitliche Verhältnisse 236.  
 — Zellproliferationen (Granulationsgewebe) in den Muskelherden 217.  
 Trinkwasserchlorung (s. a. Chlorung) 661.  
 Tuberkulose,  
 — Blutgruppen bei 477, 481.  
 — Höhenklima (Blutveränderungen) und 326.  
 Tumoren (s. a. Krebsforschung).  
 — Blutgruppen bei 477, 478.  
 Typhus, Blutgruppen bei 478.
- Ulcerationen, Blutgruppen bei chronischen 477.  
 Unterernährung, Krebsentwicklung und 610.
- Vasomotorenlähmung, Trichinose und 222.  
 Vegetatives Nervensystem, Höhenklima und 350.  
 Verkalkungsvorgänge, Trichinose und 218.  
 Viehseuchengesetz, s. Reichsviehseuchengesetz.  
 Vitamine, Krebsentwicklung und 609.
- Wärmewirkungen,  
 — Höhenklima und 315.  
 — Tumorentstehung durch 529.  
 Wassergehalt der Höhenluft 313.  
 Wassermannreaktion, Blutgruppen und 479, 480.  
 Wildschweine, Trichinellenverbreitung durch 193.  
 Witterungsfaktoren, Krebsentwicklung und 611.  
 Wutgifte 54.  
 Wutimmunität, Vererbung der 134.
- Zeitlin, s. Isabolinsky.  
 Zentralnervensystem s. a. Nervensystem.  
 Zuckerstoffwechsel, Krebsentwicklung und 609.

# Inhalt der Bände I—VIII.

## A. Namenverzeichnis.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Baumgärtel, Traugott (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Dahmen, Hans (Berlin), Beschälseuche, VI, 233—280.
- Die Lungenseuche des Rindviehs, VI, 281—304.
- Rotz, VII, 543—615.
- Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.
- Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921, V, 70—274.
- Donath, Julius, und Karl Landsteiner, Über Kälte-hämoglobinurie, VII, 184 bis 228.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791 bis 867.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1 bis 27.
- Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—230.
- Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackeret, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- 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 bis 248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143 bis 165.
- Trinkwasserversorgung u. Beseitigung d. Abfallstoffe im Felde, II, 109—142.
- Gay, Frederick, P., Typhusimmunisierung, I, 231 bis 256.
- Geiger, Wilhelm, Typhusbekämpfung 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.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationelle Massenernährung, III, 164—220.
- Gotschlich, Emil (Saarbrücken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom Flecktyphus (Flecktyphus), II, 232—285.
- 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.
- Gruber, Georg B. (Innsbruck), Trichinellen, Trichinose u. ihre Abwehr, VIII, 165 bis 265.
- Halle, W., und E. Primbram (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Haupt, H. (Dresden), Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern, IV, 397—432.
- Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose, III, 113—163.
- Herzfeld, E., und Klinger (Zürich), Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, Hygiene im Stellungskriege, II, 1—108.
- Hirszfeld, L. (Warschau), Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, VIII, 367—512.
- Huebschmann, P. (Leipzig), Die Ätiologie der Influenza, V, 19—70.
- Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie, IV, 249 bis 281.
- Klimmer, M., Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten Abortus, I, 143 bis 188.

- Klinger, R. (Zürich), s. a. Herzfeld, E.
- Klose, F. (Berlin), Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödem-erkrankung, IV, 1—20.
- Knorr, M. (Erlangen), Das Koch-Weeksche Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, VI, 350 bis 396.
- Die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie, VII, 641 bis 706.
- Koegel, A. (München), Die Leberregelkrankheit, VIII, 266—310.
- Landsteiner, Karl (New York) s. Julius Donath-Wien.
- Lubinski, Herbert (Breslau), Studie zur Serologie der Influenza, VII, 229—294.
- und Carl Prausnitz (Breslau), Lyssa, VIII, 1—164.
- Lewin, Carl (Berlin), Der Stand der ätiologischen Krebsforschung, VIII, 513 bis 660.
- (München), VIII, 266—310.
- Loewy, A. (Davos), Der heutige Stand der Physiologie des Höhenklimas, VIII, 311—366.
- Martini, E. (Hamburg), Verbreitung von Krankheiten durch Insekten, VII, 295 bis 542.
- Marxer, A. (Berlin), Die Immunisierung gegen Malleus IV, 383—396.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- Munter, Hans, s. Otto.
- Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedlungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
- Otto, Richard, und Hans Munter (Berlin), Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), VI, 1—102 und 592—611.
- Petruschky, J., Tuberkulose-Immunität, I, 189—218.
- 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 Influenzaproblem, 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.
- Pribram, E., und W. Halle (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Reuter, M. (Nürnberg), Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege II, 668—747.
- 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.
- Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
- Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 bis 1919, IV, 310—328.
- Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, III, 43—112.
- Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166—231.
- Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395 bis 406.
- 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.
- Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, V, 751 bis 790.
- Stüpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
- Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533—560.
- Ulsamer, Otto (Erlangen), Die Chlorung des Trink- und Abwassers, VIII, 661 bis 725.
- Vaughan, Victor C., Die Phänomene der Infektion, I, 372—394.
- Wasielewski, Th. v. (Rostock), Fortschritte der Coccidienforschung, VI, 305—349.
- und W. F. Winkler (Rostock), Das Pockenvirus, VII, 1—132.
- Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
- Weisbach, W., Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis, VII, 616—640.
- Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
- Winkler, W. F., s. Th. v. Wasielewski.
- Wolff, Georg (Berlin), Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion, V, 532—596.
- Zeiß, Heinz (Hamburg), Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose u. menschenpathogenes Verhalten, V, 698—750.
- 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.
- Abwasserchlorung, s. Chlorung.
- Agglutination bei Tuberkulose und Lepra s. Serodiagnostik.
- 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.
- von 1914—1912, R. Doerr-Basel, V, 71—274.
- Antigene s. Organantigene.
- Antikörperbildung s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 153—163.
- Augenerkrankungen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363—364.
- Bakterien, Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- akzessorische Stoffe für, M. Knorr (Erlangen), VII, 660—698.
- hämophile, M. Knorr (Erlangen), VII, 675—689.
- Bakterielle Erkrankungen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—407, 419.
- Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Bacterium vulgare* (*Proteus*) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg) V, 698—750.
- Bacillenausscheider, Typhus- u. Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43 bis 112.
- Bandwürmer s. Würmer.
- Beschälseuche, Hans Dahmen (Berlin), VI, 233 bis 280.
- Bevölkerung, Krieg und, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Blattern, Infektionsweg bei den, und das Kreisen des Variola-Vaccinevirus im Körper, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 51 bis 59.
- Blut s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 277—281.
- s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184 bis 228.
- Blutflagellaten s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—349.
- Blutgruppenforschung, s. Konstitutionsserologie.
- Botulismus s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 369.
- Carcinom, s. a. Krebsforschung.
- Carriensa Krankheit s. *Veruga peruviana*.
- Cerebrospinalmeningitis, epidemische, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405—406.
- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- 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.
- Colibacillen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- 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.
- s. a. Hitzedesinfektion.
- D'Herellesches Phänomen, Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1 bis 102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Diphtherie 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.
- Dourine s. Beschälseuche.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien) II, 338—375.
- 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—309.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- Epidemiologie s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 435—460.
- Epitheliosis desquamativa s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Favus s. Hautkrankheiten.
- Flecken s. Würmer.
- Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik, Theodor

- Zlocisti (Berlin-Südende), IV, 100—203.
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom, Emil Gotschlich (Saarbrücken), II, 232—285.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Weil-Felixsche Reaktion.
- Flecktyphus s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—375.
- Flußfieber s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 417.
- Framböse 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. Drosel (Heidelberg), V, 791—876.
- Gasbrand s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- s. Wundinfektionen.
- 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.
- Geschlechtskrankheiten im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
- Geschwülste, s. a. Krebsforschung.
- Gliederfüßler s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306—308.
- Gonokokken s. Bakterien.
- Gruppenforschung in der Pathologie, s. Konstitutionsserologie.
- Hämoglobinurie s. Kälte-hämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Hämoglobinurie s. Marsch-hämoglobinurie, VII, 220 bis 221.
- paralytische, VII, 221.
- Hautkrankheiten s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Hefezellen, Vitaminbedarf der, M. Knorr (Erlangen), VII, 651—660.
- Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.
- Herelle s. Bakteriophagie.
- 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.
- Hundwut, s. Lyssa.
- Hygiene im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.
- soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
- Hygienisches Laboratorium des „United States Public Health Service“, seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
- Immunisierung gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383—396.
- Immunität, praktische Bedeutung ders. für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 578—579.
- s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.
- Vererbung der, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 166 bis 169.
- Immunitätslehre, Neuere eivweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- 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.
- Infektion, die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372—394.
- Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Influenzaätiologie (s. a. Influenzaprobem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19—70.
- Influenzaprobem, 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.
- Kala-Azar s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 334—343.
- Kälte-hämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Kaninchenhornhaut s. Vaccinopitheliose.
- s. Variolaepitheliose.
- Karzinom, s. a. Krebsforschung.
- Koch-Weeks-Bacillen:
- — s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 276—277.
- — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364.
- Koch-Weekssches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
- Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra s. Serodiagnostik.
- s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 281—288.
- Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, L. Hirsfeld (Warschau), VIII, 367 bis 512.

- Krebsforschung, Stand der ätiologischen, Carl Lewin (Berlin), VIII, 513—660.  
 Kratzer s. Würmer.  
 Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.  
 — Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und 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 bis 790.  
 Kuhpockenerreger, Menschen- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—36.  
 Leberegelkrankheit, A. Koegel (München), VIII, 266 bis 310.  
 Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275—328.  
 Lepra, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.  
 — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 400—404.  
 Luesnachweis, serologischer, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.  
 Lungenegel 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.  
 Lyssa, Herbert Lubinski und Carl Prausnitz (Breslau), VIII, 1—164.  
 Lysin, bakteriophages, s. Bakteriophagie.  
 — im Hämoglobinurieblute, s. Kältehäoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 187 bis 190.  
 Malaria 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.  
 Malleinreaktion s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 559 bis 562.  
 Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383 bis 396.  
 Maltafieber s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.  
 Massenernährung, rationelle, Gigon, Alfred (Basel), III, 164—220.  
 Medinawurm s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 413—414.  
 Meningokokken s. Bakterien.  
 Mikroorganismen, s. Bakterien.  
 Milzbrand s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 399—400.  
 Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.  
 Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.  
 Neuro- und Dermovaccine s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.  
 Neusiedelungen, 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. Gasödemerkrankung, Wundinfektionen.  
 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.  
 Pappataciefieber s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 361—363.  
 — s. Malaria.  
 Paratyphaceen-Tierkrankheiten, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.  
 Paratyphus s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.  
 Parenterale Verdauungsvorgänge, s. Verdauungsvorgänge, Organantigene.  
 Pellagra s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 370—371.  
 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.  
 Proplasmen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 415.  
 Plasmodien s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325, 415.  
 Pleuropneumonia contagiosa bovis s. Lungenseuche.  
 Pneumokokken s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.  
 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 s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 366—369.
- Polmonera s. Lungenseuche.
- Präcipitation bei Tuberkulose und Lepra s. Serodiagnostik.
- Proteinkörpertherapie, Grundlagen der, Paul Kaznelson (Prag), IV, 249 bis 281.
- s. Leistungssteigerung.
- Unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der, Martin Claus (Berlin), V, 329 bis 393.
- Proteus vulgaris Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Quintanaforschung, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
- Recurrentes s. Malaria.
- Revaccination, Antikörper und, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 164—166.
- 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.
- Rotz, 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.
- Rundwürmer s. Würmer.
- Säuglingsschutz s. Geburtenhäufigkeit usw.
- Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Schizotrypanum s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 332—334.
- Schlafkrankheitsbekämpfung s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 331—332.
- Schulgesundheitspflege, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221 bis 288.
- Serodiagnose s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 562 bis 578.
- Serodiagnostik 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.
- Serologischer Luesnachweis, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Seuchenbekämpfung s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 460—462.
- Sklerose, 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 Fürsorge-Bestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791 bis 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.
- Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
- Streptokokken s. Bakterien.
- Syphilis, Kältehämoglobinurie und, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 214—218.
- s. Luesnachweis, serologischer.
- Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
- Tetanus s. Wundinfektionen.
- Therapie, unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
- Tierkrankheiten, durch Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- bakterielle, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 419.
- 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.
- Trachom s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr, Georg B. Gruber (Innsbruck), VIII, 165—265.
- Trichinose, s. Trichinellen.



- Trinkwasserchlorung, s. Chlorung.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Tropen, Impfstoffbereitung in den, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 62 bis 65.
- Trypanosomen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—332, 415—416.
- Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
- praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113 bis 163.
- Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
- Serodiagnostik (Agglutination, Präzipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Tularämie s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388.
- Tumoren, s. a. Krebsforschung.
- Typhusausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches, Geiger (Straßburg), III, 1—42.
- Typhusimmunisierung, Frederick P. Gay, I, 231—256.
- Typhus-Coligruppe s. Bakterien.
- „United Staates Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Vaccine, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- s. Influenzavaccine.
- 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.
- 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.
- Variola-Vaccineerreger, Generalisation des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 55—59.
- 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.
- Vererbung s. Immunität.
- Verruga peruviana s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365—366.
- 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.
- Vitamingedanke, Entwicklung des, in der Bakteriologie, M. Knorr (Erlangen) VII, 641—706.
- Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.
- s. Fleckfieber.
- Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, IV, 21 bis 99.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355—356.
- Wohnungen s. Neusiedelungen.
- Wolhynisches Fieber s. Quintanaforschung.
- Wundinfektionen, anaerobe, Eugen Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Wurmeier, mechanische Verbreitung von, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306.
- Würmer s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 299—306, 413 bis 414.